

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERİNDE
CİSPLATİN ve GEMCİTABİNE KOMBİNASYON TEDAVİSİ
İLE CİSPLATİN ve VİNORELBİNE KOMBİNASYON
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık tezi
Dr. Şevket ÖZKAYA

Danışman
Doç. Dr. Serhat FINDIK

SAMSUN/2005

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bana ve diğer asistan arkadaşlarıma bilgisi ve tecrübesiyle önderlik eden değerli hocam Prof. Dr. Levent Erkan'a, yardımlarını hiç unutamayacağım sayın hocam Prof. Dr. Dilek Erkan'a , tezimin hazırlanmasında ve yetişmemde büyük yardımlarını gördüğüm tez hocam Doç.Dr.Serhat Fındık'a ve eğitimime katkısı olan Yrd. Doç.Dr. Ođuz Uzun ve Yrd.Doç.Dr. Atilla G.Atıcı olmak üzere bir aile havasıyla birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, daima yanımda olan teknisyenimiz Salim Arslan'a, istatistik çalışmalarımnda bana yardımcı olan sayın Prof. Dr. Yüksel Bek'e, bu yoğun ve yorucu yıllarda kahrımı çeken eşim Dr. Elif Özkaya'ya ve oğlum Dođa'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III-IV
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VII-VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2 – 15
GEREÇ VE YÖNTEM	16 – 18
BULGULAR	19 – 24
TARTIŞMA	25 – 31
SONUÇLAR	32 – 33
KAYNAKLAR	34 – 50

KISALTMALAR

(alfabetik sıraya göre)

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: Amerikan Kanser Cemiyeti (“American Cancer Society”)
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
BSC	: Yoğun destek tedavisi “Best Supportive Care”
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre nitrojeni (“Blood Urea Nitrogen”)
CBC	: Tam kan sayımı (“Complete Blood Count”)
CPK	: Kreatin fosfokinaz
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon (“DIC”)
DVT	: Derin ven trombozu
ECOG	: “European Cooperative Oncology Group”
VALG	: “Veterans Administration Lung Cancer”
FDG	: Florodeoksiglukoz
GGT	: Gamma glutamil transferaz
HPOA	: Hipertrofik pulmoner osteoartropati
IPF	: İdiopatik pulmoner fibrosiz
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LLL	: Sol alt lob (“Left Lower Lobe”)
LUL	: Sol üst lob (“Left Upper Lobe”)
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme (“Magnetic Resonance Imaging”)
MS	: “Median Survival”
PDT	: Fotodinamik tedavi (“Photodynamic therapy”)

PET	: Positron Emisyon Tomografi
PSS	: Periferik sinir sistemi
RLL	: Sađ alt lob (“Right Lower Lobe”)
RML	: Sađ orta lob (“Right Middle Lobe”)
RT	: Radyoterapi
RUL	: Sađ üst lob (“Right Upper Lobe”)
SGOT (AST)	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SGPT (ALT)	: Serum glutamik piruvik transaminaz
SSS	: Santral sinir sistemi
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
USG	: Ultrasonografi
VATS	: “Video-Assisted Thoracoscopic Surgery”
VKSS	: Vena kava süperior sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (“World Health Organization”)
CV	: Cisplatin+ Vinorelbine
CG	: Cisplatin+ Gemcitabine
ILCSG	: International Lung Cancer Study Group

TABLO LİSTESİ

1. Tablo I. Histolojik sınıflandırma
2. Tablo II. TNM sınıflandırması
3. Tablo III. TNM sınıflandırmasına göre evreleme
4. Tablo IV. ECOG ve KARNOFSKY performans durumu değerlendirmesi.
5. Tablo V. Toksikite değerlendirme ölçütleri
6. Tablo VI. Hasta Özellikleri
7. Tablo VII. Hastalık Özellikleri
8. Tablo VIII. Tümör Yanıtı
9. Tablo IX. Yanıt Oranları
10. Tablo X. Gruplar arasında evrelerine göre ortalama yaşam süreleri ile sağkalım oranları
11. Tablo XI. Toksikite Oranları

ŞEKİL LİSTESİ

1. CV ve CG gruplarının kümülatif sağkalım eğrileri

ÖZET

Akciğer kanseri 19. yüzyılda nadirken, 20. yüzyıl boyunca dramatik şekilde artış gösterdi. Yirminci yüzyılın sonunda ise tüm dünyada, en önde gelen önlenebilir ölüm sebeplerinden biri durumuna geldi¹. Bu yüzyılın başlarında da bu artış devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bütün kanser ölümlerinin %28'ini oluşturmaktadır². Genel ölüm nedenleri arasında ise kardiyovasküler hastalıkları takiben ikinci sıradadır.

Çalışmamızda kliniğimizde ileri evre (evre IIIB ve IV) hüçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan Cisplatin ile Vinorelbine (CV) kombinasyon kemoterapisi ile Cisplatin ile Gemcitabine (CG) kombinasyon kemoterapisinin yanıt oranlarının, ortalama yaşam sürelerinin, 1 yıllık sağkalım oranlarının ve toksisite etkilerini retrospektif olarak karşılaştırmasını amaçladık.

1 Ocak 2001 ile 31 Eylül 2004 tarihleri arasında, kliniğimizde ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konan 189 hastanın 88'ine CV, 101'ine CG verilmesi planlandı. Ancak çalışma kriterlerine uygun bulunan 149 hasta, CV grubunda 67 (%76), CG grubunda 82 (%81) hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlıkları ve performans durumları benzerdi.

Evre IIIB hastalara iki kür kemoterapiyi takiben radyoterapi verilmesi planlandı. Toplam kemoterapi kür sayısı 4-6 kür olarak belirlendi. Evre IV KHDAK'li hastalara ise sadece kemoterapi (4-6 kür) uygulandı.

Kemoterapi protokolleri;

Cisplatin 80 mg/m², 1.gün ve Vinorelbine 30 mg/m², 1. ve 8. günler,

Cisplatin 80 mg/m², 1.gün ve Gemcitabine 1250 mg/m², 1. ve 8. günler şeklindeydi.

Her iki grubun kemoterapiye yanıtları ; tam yanıt CV grubunda 5 hasta (%7.4) ve CG grubunda 4 hasta (%4.9); parsiyel yanıt CV grubunda 16 hasta (%23.8) ve CG grubunda 26 hasta (%31.7); stabil yanıt CV grubunda 33 hasta (%49.2) ve CG grubunda 27 hasta (%32.9); progresyon CV grubunda 13 hasta (%19.4) ve CG grubunda 25 hasta (%30.4) idi. İki grup arasında yanıt oranları (tam ve parsiyel yanıt) açısından istatistiksel fark yoktu.

Bir yıllık sağkalım oranları ise; CV grubunda %45, CG grubunda % 47 olarak saptandı (istatistiksel olarak fark yok).

Hastaların tümünde ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 10.6 ay, CG kemoterapisi ile 11.6 ay olarak bulundu. Evre IIIB hastalarda ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 11.2 ay; CG kemoterapisi ile 11.9 ay olarak saptandı. Evre IV hastalarda

ortalama yaşam süresi ise, CV kemoterapisi ile 9.2 ay; CG kemoterapisi ile 10.6 ay olarak bulundu. Her ne kadar CG grubunun yaşam süresi değerleri daha yüksek olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalar kemoterapi toksisitesi yönünden de değerlendirildi. Anemi CV'de 37 hastada (%55.2) CG'de 39 hastada (%47.5) oluştu (bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil, $p=0,727$). Nötropeni CV grubunda 37 hastada (%55.2), CG grubunda 36 hastada (%43.9) saptandı (bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil, $p=0,642$). Nötropenik ateş CV grubunda 6 hastada (%8.9), CG grubunda ise 1 hastada (%1.2) görüldü (bu fark istatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$). Trombositopeni; CV grubunda 5 hastada (%7.4), CG grubunda 20 hastada (%24.3) oluştu (bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil, $p=0,07$). Bulantı-kusma, CV grubunda 47 hastada (%70.1), CG grubunda 51 hastada (%62.1) görüldü (bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil, $p=0,210$).

Sonuç olarak, ileri evre KHDAK tedavisinde CV kemoterapisi ile CG kemoterapisinin etkinlikleri karşılaştırıldığında, CG kemoterapisi ile 1 yıllık sağkalımda % 2, ortalama yaşam süresinde 1 ay artış elde edilmesine rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Toksikite yönünden de (nötropenik ateş dışında) her iki kemoterapinin sonuçları açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri 19. yüzyılda nadirken, 20. yüzyıl boyunca dramatik şekilde artış gösterdi. Yirminci yüzyılın sonunda ise tüm dünyada, en önde gelen önlenebilir ölüm nedenlerinden biri durumuna geldi¹. Yirmibirinci yüzyılın başlarında da bu artış devam etmektedir. Akciğer kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bütün kanser ölümlerinin %28'ini oluşturmaktadır². Tüm ölüm nedenleri arasında ise kardiyovasküler hastalıkları takiben ikinci sıradadır.

Sigara içimi akciğer kanserinin primer nedenidir. Bir popülasyondaki akciğer kanseri insidansı önemli oranda sigara alışkanlık prevalansını da yansıtmaktadır. Çeşitli çevresel ve genetik faktörler de akciğer kanseri gelişme riskini arttırabilir.

Ülkemiz istatistikleri her ne kadar çok güvenilir olmasa da Sağlık Bakanlığı'nın 1999 yılı verilerine göre, en sık görülen kanserler arasında akciğer kanseri erkeklerde %29.4 ile birinci sırada yer alırken, kadınlarda %4.07 ile altıncı sırada yer almaktadır. Türkiye'de yıllara göre üretilen ve kişi başına tüketilen sigara miktarının sürekli artmakta olması³ akciğer kanserinin insidans ve mortalite oranlarının artacağı ve yakın gelecekte de önemli bir problem olmaya devam edeceğinin bir göstergesidir.

Akciğer kanserinin % 75'inden fazlasını KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK'li hastaların %70-80'i tanı anında ileri evrede bulunmaktadır.

Metastatik KHDAK hastalarda, destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi yalnızca 16-17 hafta olup, 1 yıllık sağkalım % 10-15 dir.⁷ Kemoterapi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında, yaşam kalitesini bozmaksızın semptomları iyileştirir ve ortalama yaşam süresini uzatır.⁸

Ülkemizde ileri evre KHDAK hastalarında cisplatin ile kombine edilen üçüncü kuşak kemoterapötik ilaçların etkinlik ve toksisitelerinin karşılaştırıldığı geniş hasta sayılarına sahip olan bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kliniğimizde ileri evre KHDAK tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan Cisplatin ile Vinorelbine kombinasyon kemoterapisi ile Cisplatin ile Gemcitabine kombinasyon kemoterapisinin yanıt oranlarının, ortalama yaşam

sürelerinin, 1 yıllık sağkalım oranlarının ve toksisite etkilerinin karşılaştırmasını amaç edindik.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Akciğer Kanseri

Yüzyılın başında nadir bir hastalıkken, tütün tüketimindeki hızlı artış akciğer kanserini 20.yüzyılın felaketi haline getirdi. Akciğer kanseri bugün ölüme en çok neden olan ve en hızlı ilerleyen kanser olma özelliğini kazanmıştır⁴. Amerikan Kanser Cemiyeti (“ACS”) verilerine göre ABD’de her yıl akciğer kanserinden ölenlerin sayısı meme, prostat, over, kolon ve rektum kanserinden ölenlerin toplamından daha fazladır⁵.

Dünyada her yıl 1 milyondan fazla insan akciğer kanserine yakalanmakta ve hemen hepsi bu hastalıktan ölmektedir^{15,16}. Dünyanın pek çok yerinde 5 yıl hayatta kalma oranı %10’dan daha azdır¹⁶. Akciğer kanseri dünyada toplam kanser vakalarının %12.8’ini, kanser ölümlerinin ise %17.8’ini oluşturmaktadır¹⁷. Dünya Sağlık Örgütü’nün (“WHO”) verilerine göre sigara kullanımının yaygınlaşması nedeniyle, özellikle üçüncü dünya ülkeleri başta olmak üzere 2025’e kadar akciğer kanseri insidansında artış beklenmektedir¹⁸.

Tanı anında ortalama yaş 65-70 dir. Akciğer kanseri vakalarının yarısından çoğu 65-79 yaş arasındadır^{23,24}. Vakaların %3’ü ise 40 yaş altındadır²⁵. Son yıllarda akciğer kanseri histolojik tipi oranlarında dikkate değer bir değişiklik meydana geldi²⁶. 1973’den 1987’ye kadar meydana gelen muntazam artış sonrası adenokarsinom, akciğer kanserinin en sık alt tipi olarak epidermoid karsinomun yerini aldı²⁶. ABD’de düşük katranlı sigara kullanımı son 30 yılda artış gösterdi (%3.6 dan %72.7 ye) bununla paralel olarak da bir zamanlar sigara ile bağlantısı olmadığına inanılan adenokanser insidansında artış ortaya çıkarak en sık görülen kanser tipi olan epidermoid karsinomun önüne geçti^{30,49,50}.

Risk faktörleri olarak; aktif ve pasif sigara maruziyeti^{10,12,27-31,34,39-43}, hava kirliliği^{56,57}, mesleki ve çevresel faktörler (asbest, erionit, arsenik, krom ve nikel)^{58,60-64},⁶⁶⁻⁶⁹, diğer akciğer hastalıklarının varlığı (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,

tüberküloz, idiopatik pulmoner fibrosis ve pnömokonyoz) ^{71,72-74}, cinsiyet, ırk ve yaş^{20, 75-78}, diyet ⁸¹⁻⁸³, genetik ^{2,84-86} gibi faktörlerin etkileri sayılabilir.

2. 2. Akciğer kanserlerinin sınıflandırılması:

Malign akciğer tümörlerinin %99'undan fazlası solunum epitelinden orijin alırlar ve bronkojenik karsinom olarak isimlendirilirler. Akciğer kanserinin dört major histolojik tipi; küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), adenokarsinom, epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Akciğer kanseri birçok alt tiplere ayrılabilmesine rağmen, pratik yönden en önemli ayırım KHAK ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) şeklindedir⁸⁷. Klinik tablo, metastatik yayılma ve tedaviye yanıt nedenleriyle bu sınıflandırma önemlidir.

Akciğer kanseri patolojisinin bir diğer önemli özelliği pluripoten bir kök hücreden kaynaklanan histolojik alttiplerin karışımından ibaret olan histolojik heterojenitedir⁸⁸⁻⁹³. Bu nedenle küçük doku örneklerinde, histolojik alttipten kesin emin olunamadığında KHDAK terimini kullanmak uygundur.

Tablo I. Histolojik Sınıflandırma

<ul style="list-style-type: none">• Preinvaziv lezyonlar<ul style="list-style-type: none">Skvamöz displaziAtipik adenomatöz hiperplaziDiffüz idiyomatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi• Epidermoid karsinom<ul style="list-style-type: none">Varyantlar<ul style="list-style-type: none">Papiller“Clear” hücreliKüçük hücreliBazaloid• Küçük hücreli karsinom<ul style="list-style-type: none">Kombine küçük hücreli karsinom• Adenokarsinom<ul style="list-style-type: none">AsinerPapillerBronkoalveoler karsinoma<ul style="list-style-type: none">NonmüsinözMüsinözMiks müsinöz ve nonmüsinöz veya belirsizMüsinli solid adenokarsinomaSubtiplerle karışık adenokarsinoma<ul style="list-style-type: none">Varyantlar<ul style="list-style-type: none">İyi differansiye fetal adenokarsinomMüsinöz (“colloid”) adenokarsinomMüsinöz kistadenokarsinom“Signet ring” adenokarsinom“Clear cell” adenokarsinom• Büyük hücreli karsinom<ul style="list-style-type: none">Varyantlar<ul style="list-style-type: none">Büyük hücreli nöroendokrin karsinomKombine büyük hücreli nöroendokrin karsinomBazaloid karsinomLenfoepitelioma benzeri karsinom“Clear cell” karsinom“Rhabdoid” fenotipli büyük hücreli karsinom• Adenoskuamöz karsinom• Pleomorfik, sarkomatoz veya sarkomatoz elementli karsinomlar<ul style="list-style-type: none">İğsi ve/veya dev hücreli karsinomPleomorfik karsinomİğsi hücreli karsinomDev hücreli karsinomKarsinosarkomPulmoner blastomDiğeri• Karsinoid tümör<ul style="list-style-type: none">Tipik karsinoidAtipik karsinoid• Tükürük bezi tipi karsinomlar<ul style="list-style-type: none">Mukoepidermoid karsinomAdenoid kistik karsinomDiğerleri• Sınıflandırılmayan karsinom

Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Kurumu, 1999.

2.3. Akciğer Kanserinde klinik, radyoloji ve tanı :

Klinik olarak akciğer kanseri, diğer birçok solid tümör gibi geç farkedilir. Doğal seyirinin büyük bir kısmında klinik olarak sessizken, hastaların %90'dan daha fazlası tanı anında semptomatiktir. Semptomların varlığı çoğunlukla geç dönemlerdedir. Primer tümörle ilgili semptomlar daha azdır, çoğu hasta iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlarla ya da metastatik hastalığı gösteren spesifik semptomlarla gelir¹¹³.

Yaklaşık %10 civarında hasta ilk görüldüğünde asemptomatiktir. Asemptomatik hastalarda akciğer kanseri tanısında, balgam sitolojisinden daha iyi duyarlılığa sahip olan akciğer radyografisi önemli bir rol oynar¹¹⁴.

Akciğer kanserinde belirtiler, bulgular ve laboratuvar testlerindeki anormallikler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- 1) Primer tümörün santral veya periferik büyümesine bağlı
- 2) Tümörün mediastene yayılımına bağlı
- 3) Tümörün sistemik yayılımına bağlı
- 4) Paraneoplastik sendromların meydana gelmesine bağlı

Yeni başlayan öksürük veya kronik öksürüğün şekil değiştirmesi akciğer kanserinin en yaygın görülen semptomu olup, hastaların %75'inde mevcuttur^{97,115}. Hemoptizi hastaların %35-50'sinde oluşur^{97,116-120}. Nadiren şiddetlidir. Göğüs ağrısı, çoğunlukla ağrıya duyarlı torasik yapıların invazyonu veya metastatik tutulumuna bağlıdır. Tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur.

Tümörün direk büyüme veya lenfatiklerle intratorasik yayılımı birçok belirti ve bulgulara neden olabilmektedir. Bunlar aşağıdaki yapıların tutulumu sonucu meydana gelebilir.

1. Sinirler; rekürren laringeal sinir, frenik sinirler, brakial pleksus, sempatik sinir zinciri ve pleksusu
2. Göğüs duvarı ve plevra;
3. Vasküler yapılar; superior vena kava, perikard, kalp,
4. Visseral organlar (ösefagus),

Hastaların yaklaşık üçte biri uzak metastaz sonucu oluşan semptomlarla gelir. Akciğer kanseri hemen her yere metastaz yapabilir. Bunlar arasında en sık kemikler; karaciğer, adrenal bezler, intraabdominal lenf nodları, beyin ve spinal kord ve deridir.

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati epidermoid karsinom ve adenokarsinomda daha sık görülseler de, bütün akciğer kanseri tiplerinde görülebilir¹²¹. Çomaklaşma hipertrofik osteoartropatiden çok daha fazladır. Nörojenik, hormonal ve vasküler mekanizmalar ileri sürülse de kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Akciğer kanseri tanısında ucuz olması ve yaygın olarak bulunabilmesi nedeniyle, akciğer kanseri tanısında en sık kullanılan görüntüleme tekniği akciğer grafisidir. Ancak mediastinal lenf nodu metastazları, göğüs duvarı ve mediastinal invazyonun tespit edilmesinde akciğer grafisi duyarlılığının eksikliği nedeniyle sıklıkla BT görüntüleme yapılır¹²². İnsan gözü 3 mm çapında bir nodülü tespit edebilse de, akciğer kanseri radyografik olarak 1 cm veya daha büyük çapa ulaşıncaya kadar nadiren farkedilebilmektedir^{123,124}.

Primer lezyon genellikle kitle görüntüsü ile karşımıza çıkar. Hastaların yaklaşık %40'ında başvuru esnasında hava yolu obstrüksiyonuna sekonder radyografi bulguları^{102,126-130}, atelektazi, pnömonik konsolidasyon, diyafragma elevasyonu, lokal hiperlüksensi, lokal dansite artışı, soliter veya multipl nodül, kavitasyon (akciğer kanserinde kavitasyon insidansı %5–15 civarındadır)^{100,116,125}, alveoler infiltrasyonlar, intertisyel infiltrasyon, plevral efüzyon gibi pek çok radyolojik görüntüye yol açabilir.

BT primer lezyonun daha açık görüntülenmesi yanında akciğer kanserli hastalarda bütün toraksın değerlendirilmesi için sıklıkla noninvaziv bir modalite olarak kullanılır. Ekstrabronşiyal tümörün değerlendirilmesi ve cerrahi planlanmasında yardımcı olur. BT malignansiyi doğru bir şekilde ortaya koyabilir ve akciğer kanserinin evrelendirilmesinde majör bir role sahiptir. Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI) primer KHDAK'nin görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografiye göre özellikle mediastinal ve/veya vasküler tutulumun gösterilmesi açısından daha üstündür. Evre IIIA hastaların IIIB hastalardan ayırt edilmesinde daha doğru sonuçlar verebilir.¹³¹

Akciğer Kanserinde histopatolojik tanı konulmasında doku elde etmede kullanılan yöntemler ; balgam sitolojisi¹³²⁻¹³⁵, fiberoptik bronkoskopi (FOB)^{136,137,133}, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi^{138,139,140}, plevral sıvı sitolojisi ve kapalı plevra

biyopsisi, mediastinoskopi, konvansiyonel veya “video assisted thoracoscopic surgery” (VATS), skalen lenf nodu biyopsisi, torakotomi, uzak metastaz yerlerinden ulaşılabilenlerden biyopsiler ile sağlanabilmektedir.

2.4. Evreleme

Tablo II. TNM sınıflandırması

<p><u>Primer tümör (T)</u></p> <p>Tx : Primer tümörün belirlenememesi veya balgam yada bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme teknikleri yada bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.</p> <p>T0 : Primer tümör belirtisi yok.</p> <p>Tis: Karsinoma insitu.</p> <p>T1 : En geniş çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.</p> <p>T2 : Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması; - En geniş çapı 3 cm'den büyük - Ana bronşa invaze; ancak ana karinaya uzaklık 2 cm veya daha fazla , - Visseral plevra invazyonu , - Hilar bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi yada obstrüktif pnömoni</p> <p>T3: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.</p> <p>T4: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, ösefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodülleri.</p> <p><u>Bölgesel lenf nodu (N)</u></p> <p>Nx : Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi.</p> <p>N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok.</p> <p>N1 : Aynı taraf peribronşiyal ve / veya aynı taraf hilar lenf nodlarının metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner nodların tutulması</p> <p>N2 : Aynı taraf mediastinal ve / veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.</p> <p>N3 : Karşı taraf mediastinal, hilar; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf nodu metastazı.</p> <p><u>Uzak metastaz (M)</u></p> <p>Mx : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.</p> <p>M0 : Uzak metastaz yok.</p> <p>M1 : Uzak metastaz var.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör de T1 grubuna girer.• Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının tekrarlanan sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu vakalarda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hastada T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvıda aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.• Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.• Tümörle aynı lob içindeki satellit tümör nodülü T4 içine dahil edilmiştir. <p>Akciğer Kanseri Evrelemesi için Uluslararası Sistemde Revizyon. Chest 111:1711, 1997</p>

Tablo III. TNM sınıflandırmasına göre evreleme

Evre 0:	TisN0M0
Evre IA:	T1N0M0
Evre IB:	T2N0M0
Evre IIA:	T1N1M0
Evre IIB:	T2N1M0 T3N0M0
Evre IIIA:	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
Evre IIIB:	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
Evre IV:	M1 (Herhangi bir T veya herhangi bir N)

Akciğer Kanseri için Uluslar arası Evreleme Sisteminde Revizyon. Chest 111 1712, 1997

2.5. KHDAK Tedavisi :

Tümör–Nod–Metastaz (TNM) sınıflandırmasının sonucuna göre yapılır.

2.5.1. Erken evre

Erken evre akciğer karsinomu bronşial kartilajın ötesine invazyon yapmamış, sitolojik olarak pozitif ancak radyografik olarak gözlenemeyen lezyonlardır. Rezeksiyon ile çok iyi bir prognoza sahiptir. Ancak olumsuz tarafı santral yerleşimli olması nedeniyle sıklıkla major rezeksiyon gerekir¹⁴¹, multifokal veya ikinci primer KHDAK veya diğer aerodigestif kanserler için yüksek riskin habercisi olabilir^{141,142}. Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar için fotodinamik tedavi (“PDT”)¹⁴³, brakiterapi, elektrokoter¹⁴⁴, kriyoterapi¹⁴⁵ ve Nd-YAG laser tedavi¹⁴⁶ gibi akciğer fonksiyonunu koruyan endobronşial tedaviler geliştirilmiştir. Eğer lezyon 1 cm den küçük ve sınırı seçilebiliyorsa PDT ile vakaların %98’inde tam cevap elde edilir^{147,148}.

T1-2,N0,M0 (Evre I): Standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Eğer rezeksiyon tam değilse, lokal tedavi modaliteleri (cerrahi re-rezeksiyon veya postoperatif radyoterapi) uygulanır. Rezeksiyon tam ise, hasta izleme alınır. Hasta cerrahi tedaviyi tolere edemeyecekse veya reddederse radyoterapi uygulanır.

Cerrahi tedavi uygulanan Evre IA ve IB hastaların beş yıllık sağkalımı sırasıyla %71.25 ve %57 oranındadır¹⁴⁹⁻¹⁵⁰.

T1-2,N1,M0, T3N0M0 (Evre II) : Standart tedavi cerrahidir. Tam rezeksiyon yapılan N1 lenf nodu metastazı olan evre II KHDAK'li (evre II [N1] KHDAK) hastalara postoperatif radyoterapi uygulanması lokal nüks oranını azaltır, ancak sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Hastalısız yaşam süresini artırması ve lokal nüksü önlemedeki başarısı nedeni ile tedaviye eklenebilir.

Evre I ve evre II hastalarda, küratif cerrahi rezeksiyondan sonra adjuvan kemoterapi uygulanması standart tedavi olarak önerilmediği gibi preoperatif indüksiyon için de önerilmez. Evre I veya II olarak ameliyat edilip postoperatif T4 yada N2 çıkan vakalara, lokal nüks oranının yüksek olması nedeniyle postoperatif radyoterapi adjuvan olarak uygulanır.

Göğüs duvarı, mediastinal plevra ve ana bronş (2 cm içi) invazyonu (T3N0M0): Cerrahiye verilir ve tam rezeksiyon yapılamamışsa arkasından tümör yatağına postoperatif radyoterapi uygulanır.

T1-2N1 hastalarda cerrahi sonrası prognoz, büyük ölçüde hücre tipine bağlıdır. Sadece cerrahi tedavi ile adenokarsinomlarda %18, epidermoid karsinomlarda %35 oranında 5 yıllık sağkalım bildirilmiştir¹⁵¹. T3N0 hastalarda rezeksiyonun tam yapılmış olması sağkalım için en önemli göstergedir, cerrahi rezeksiyon sınırları tümör içermiyorsa, %40'a ulaşan 5 yıllık sağkalım oranları elde edilmektedir¹⁵².

Süperior sulkus tümörleri: Rezektabl olarak kabul edilen vakalarda preoperatif kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanır. Performansı iyi olan, rezektabl olmadığı saptanan ancak metastazı olmayan hastalara kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu düşünülmelidir. Küratif maksatlı tedaviye aday olmayan hastalara palyatif radyoterapi uygulanmalıdır. Vakalar eşzamanlı kemo-radyoterapi sonrası rezektabl duruma gelirse cerrahi ile tedavi edilir. Rezektabl olmayan vakaların klinik durumu, eşzamanlı kemo-radyoterapi almaya uygun değilse bu hastalara standart

radıyoterapi uygulanır. Minimal lokal invazyonu bulunan süperior sulkus tümörlü vakalar direk cerrahiye alınabilir. Bunlara postoperatif radıyoterapi uygulanmalıdır.

Cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %15-50 arasında değişmektedir. Tam rezeksiyon ve en az bir lobu içeren pulmoner rezeksiyon sağkalımın daha iyi olması ile ilişkili major faktörlerdir¹⁵³. N2-3 lenf nodu tutulumu major negatif prognostik faktördür, genellikle cerrahi için kontraindike olduğu düşünülür, Horner sendromu da kötü prognoz göstergesidir¹⁵⁴.

2. 5. 2 Lokal İleri ve İleri Evre

T3N1M0 (Evre III A): Evre II'deki tedaviler aynı şekilde uygulanır.

T1-3N2M0 (Evre IIIA): Lokal olarak ilerlemiş evre IIIA akciğer kanserleri için bimodal veya trimodal tedavi tek başına cerrahi tedaviden daha iyidir. Rezektabl olmayan yoğun N2 hastalıkta platinyum bazlı kemoterapi ve radıyoterapiyle tek başına radıyoterapiden daha iyi sağkalım sağlanmıştır, bu nedenle primer tedavi olarak uygulanmalıdır. İki veya üç kür neoadjuvan kemoterapi (ya da kemo-radıyoterapi) sonrası cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi sonrası adjuvan radıyoterapi ve neoadjuvan kemoterapiye cevap alınan vakalarda 2 veya 3 kür daha kemoterapi uygulanması önerilir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahiye engel bir durum ortaya çıkan vakalar radikal radıyoterapi programına alınır.

Cerrahi tedavi ile 5 yıllık sağkalım oranı %23'tür¹⁴⁹. Tümörün büyük olması ve birçok lenf nodu istasyonunun tutulması daha kötü bir prognozla sonuçlanır¹⁵⁵⁻¹⁵⁸.

Rezektabilite potansiyeli olan T4N0-1M0 (Evre III B) vakalar: Bu hastalardan minimal invazyon tespit edilenlere, neoadjuvan kemoterapi veya kemo-radıyoterapi uygulamasından sonra, bu tedavilere cevap alınmış ve rezektabl olarak görülüyorsa cerrahi tedavi, ardından hastanın durumuna göre radıyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır. Neoadjuvan tedaviden cevap alınamayan ve cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalara sadece eksternal torasik radıyoterapi uygulanır. Neoadjuvan kemoterapiye cevap alınan, ancak cerrahiye hala uygun olmayan vakalarda radıyoterapi ve adjuvan kemoterapi uygulanır.

Aynı lobda satellit lezyon veya karinal tutulum nedeni ile T4 olarak deęerlendirilen N0-1 vakalar muhtemel bir rezeksiyon için değerlendirilmelidir. Cerrahi

ve arkasından kemoterapi uygulanır. Postoperatif metastatik N1-N2 çıkan vakalarda tedaviye radyoterapi eklenir.

Rezektabl olmayan (T4N2-3M0 - T1-4N3M0) vakalar: Malign efüzyonu olmayan, performans skoru 0 veya 1 ve minimal kilo kaybı ($\leq\%5$) olan hastalarda kombine kemo-radyoterapi standart tedavi yaklaşımı olmalıdır. Bu hastalarda eşzamanlı tedavi ile ardışık tedaviye göre daha iyi sağkalım elde edilmektedir. Performans skoru 2 ve üzerinde olan önemli miktarda kilo kaybı olan ($\geq\%10$) hastalarda dikkatli bir değerlendirmeden sonra kombine modalite tedavileri uygulanabilir.

Klinik olarak evre IIIB olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı $\%3-7$ 'dir. Aynı lobda satellit nodul olan hastaların cerrahi ile 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık $\%20$ 'dir^{159,160}. Rezeke edilmiş karinal tutulumu olan hastalarda da 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık $\%20$ 'dir.

Malign plevral efüzyon: KHDAK'de kemoterapinin etkinliğinin sınırlı olması ve plevral efüzyonun uzun süre devam etmesinin akciğer ekspansiyonunu güçleştirmesi nedeniyle bu hasta grubunda sıvının lokal kontrolü öncelik taşır. Semptomatik yada belirgin sıvısı olan hastalarda eğer kontraindikasyon yoksa drenaj sonrası plörediz yapılmalıdır. Performans skoru ECOG 0, 1, 2 olan vakalarda kemoterapi, ECOG 3, 4 olanlarda ise destek tedavisi düşünülmelidir. Çok az sıvısı olan asemptomatik hastalarda hemen kemoterapiye başlanabilir. Eğer efüzyon kontrol altına alınamazsa plörediz uygulanması gündeme gelmelidir.

Rezeksiyona uygun olmayan M1 olgular (Evre IV): Uzak metastazı olan hastalarda uygulanan kemoterapinin sağkalıma katkısı sınırlıdır. Ancak hastaların bir kısmında semptomatik palyasyon ve yaşam kalitesi artışı sağlanmaktadır. Hastalar sistemik kemoterapi için seçildiğinde, sağkalım için tutarlı bir prognostik faktör olduğundan tanı anında performans skorları kullanılmalıdır. ECOG 0 veya 1 performans skorlu hastalara kemoterapi önerilmelidir. ECOG 3 veya 4 performans skorlu hastalar kemoterapi almamalıdır. İyi performans skoru olan hastalara (ECOG 0 veya 1) destek tedavisinden "Best supportive care" (BSC) daha fazla sağkalım sağladığı için platinium bazlı kemoterapi rejimi göz önünde tutulmalıdır. Henüz bu birinci basamak tedaviye üstünlüğü olan herhangi bir tedavi rejimi gösterilememiştir. Şayet progresyon bulguları varsa, evre IV hastalarda birinci basamak tedavinin seyri üç-dört siklus veya daha az

olmalıdır. Performans skoru iyi olan ancak platinium bazlı kemoterapi sonrası progresyon tespit edilen hastalara ikinci basamak kemoterapi verilebilir. Progresif hastalık veya yaşam kalitesinde bozulma varsa kemoterapi kesilir. Genellikle tedavi rejimi maksimum 6 siklus olarak önerilir, ancak 3 siklusta eşit etki alındığı gösterilmiştir⁹ ve geniş randomize çalışmalarda verilen ortalama kür sayısı sıklıkla 6 siklustan daha azdır. Yanıt alınan veya stabil hastalık olmasına rağmen yaşam kalitesinde düzelme olan vakalarda kemoterapi 4 - 6 küre tamamlanır.

Bu gruptaki hastaların sağkalımları kötüdür, ortalama sağkalım süreleri 8-10 aydır. Bir yıllık sağkalım oranları %30-35¹⁶¹, 5 yıllık sağkalım oranları ise %1 dir. Tanı anındaki performans skoru en önemli prognostik faktördür.

Rezektabl akciğer kanseri ve bir organda soliter metastaz:

Beyin metastazı: Soliter beyin metastazı uygun ise cerrahi ile çıkarılır ve daha sonra kranial radyoterapi uygulanır. Akciğer kanseri TNM sistemine uygun olarak tedavi edilir. Toraksdaki lokal yayılımı sadece T1-2N0-1 düzeyinde olan vakalarda akciğer rezeksiyonu önerilmektedir.

Sürrenal bez metastazı: Primer tümör evrelemesi T1-2N0-1 ve bir adet rezektabl sürrenal bez metastazı olan vakalarda her iki bölgeye cerrahi tedavi düşünülebilir.

Bilateral soliter akciğer metastazı: Bu vakalarda iki primer tümör yada birinin metastaz olup olmadığını belirlemek imkanı olmadığından; eğer mediastende metastatik lenf bezi yoksa iki primer tümör gibi düşünülüp hasta ameliyata verilir.

Metastatik KHDAK hastalarda, destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi yalnızca 16-17 hafta olup, 1 yıllık sağkalım % 10-15 dir.⁷ 1990'lı yılların başına kadar palyatif kemoterapinin etkinliği tartışmalı idi. İleri evre KHDAK hastalarda, kemoterapi toksisitesinin fazla olması nedeni ile tedavi verilmemekte idi. Bu durum 1993 ile 1995 yıllarında yayınlanan birkaç metaanaliz sonucunda değişti. Bunlardan çıkan sonuç, destek tedavisi ile karşılaştırıldığında platin bazlı bazlı kemoterapilerin, ortalama yaşam süresinde 6 hafta ve 1 yıllık sağkalım süresinde % 10'luk artış sağladığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği şeklindedir^{2-5,8} Tek ajan içeren kemoterapiler ile %25-30 oranında yanıt alınırken, kombinasyon kemoterapilerinde yanıt oranının % 30-40'lara ulaştığı rapor edilmiştir^{11,13,14,21,22} Bu kombinasyon kemoterapi rejimlerinin içinde,cisplatin

içeren rejimler içermeyen rejimlere göre daha iyi yanıt ve sağkalım avantajı sağlamaktadırlar.^{32,33}

MIC (Mitomisin, ifosfamid, cisplatin) gibi eski kombinasyon rejimleri ile 1 yıllık sağkalım %10-15 oranında iken, Cisplatin ile Etoposid gibi 2. kuşak kombinasyon rejimleri ile 1 yıllık sağkalım % 25'lere kadar çıkmıştır.

1990'dan beri KHDAK tedavisinde Vinorelbine, Paclitaksiel, Docetaksiel, Gemcitabine, İrinotecan gibi yeni 3. kuşak ajanlar tanımlanmıştır. Tek ajan olarak bu ilaçlar yüksek yanıt oranlarına sahiptirler ve cisplatine göre genellikle daha iyi tolere edilirler. Cisplatin, karboplatin gibi platin analogların, bu yeni 3. kuşak sitotoksikler ile kombinasyonlarının etkileri benzer olup ancak yan etki profilleri ile birbirlerinden farklılık gösterirler. Yanıt oranları % 30-40 olmakla birlikte, ortalama yaşam süresi ve 1 yıllık sağkalım sırası ile 8-10 ay ve % 30-40 olarak beklenilmektedir.³⁵ Yapılan 10 randomize çalışma^{36-38,44-48,51,52} ve bağımsız 4 metaanaliz^{7,53-55} değerlendirildiğinde kombinasyon kemoterapileri ve platinum bazlı kemoterapiler 1 yıllık sağkalımda yaklaşık % 10'luk artış ve ortalama yaşam süresini 25 haftaya kadar uzattığı gözlemlenmiştir. Son 10 yılda cisplatin bazlı kemoterapi rejimlerinin ileri evre KHDAK hastalarda yaşam süresini uzattığı görülmüştür.⁶⁵

Bu yeni 3. kuşak ilaçlardan ilk randomize çalışma Vinorelbine ile yapılmıştır. Bu geniş Fransız çalışmasında, cisplatin ve vindesine kombinasyonu, cisplatin ve vinorelbine kombinasyonu veya tek ajan olarak vinorelbine kemoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Cisplatin ve vinorelbine kolunda ortalama yaşam süresi 40 hafta iken cisplatin ve vindesine kolunda 32 hafta olarak bulunmuş ve bu anlamlı ölçüde yüksek saptanmış. Tek ajan olarak vinorelbine verilen grupta ise anlamlı fark bulunmamış.⁹⁹ SWOG çalışmasında cisplatin ve vinorelbine kombinasyon tedavisi ile cisplatin tek ajan tedavisi karşılaştırılmış ve sırası ile 8 ay ile 6 ay bulunmuş.¹⁰¹ 1997 Kasım ayında ileri evre KHDAK tedavisinde vinorelbine tedavisi onay almıştır.

Diğer yeni kuşak sitotoksik ilaçlardan paclitaxel^{168,169} ve irinotecan^{174,175,176} ile randomize çalışmalarda yapılmıştır.

Diğer bir yeni kuşak sitotoksik ilaç olan gemcitabine ile randomize çalışmalar yapılmıştır. 1998 Haziran ayında gemcitabine, vinorelbine alternatif olarak seçilmiş hastalarda (periferel nöropati gibi, vinorelbine bağlı şiddetli toksisite gelişen hastalarda)

kullanımı onaylanmıştır. Tek ajan olarak cisplatin tedavisi, cisplatin ve gemcitabine kombinasyon tedavisi ile karşılaştırılmış ve 7.6 ay ile 9.1 ay olarak saptanmış, sağkalım avantajı gösterilmiştir.⁶ Avrupa’da yapılan 2 çalışmada cisplatin ve gemcitabine kombinasyon tedavisi ile MIC (Mitomisin, Ifosfamid, Cisplatin) veya cisplatin ve etoposid kombinasyon kemoterapisi alan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım avantajı gösterilememiştir.¹¹²⁻¹¹³ Bundan başka yapılan 2 çalışmada ise cisplatin ve etoposid kombinasyon kemoterapisi ile tek ajan olarak gemcitabine kombinasyon kemoterapisi karşılaştırılmış ve eşit sağkalım süresi saptanmıştır.^{170,171} Her iki çalışmada da yeni kuşak ilaçlarda toksisitenin eski kuşak standart rejimlere göre önemli ölçüde düşük saptandığı belirtilmektedir. 2005 yılında gemcitabine ve platinum kombinasyon kemoterapileri ile yapılmış çalışmaların ile non-gemcitabine ve platinum kombinasyon kemoterapileri ile yapılmış çalışmaların incelendiği meta-analiz sonucunda ortalama yaşam süresini ise sırası ile 9 ay ile 8.2 ay olarak saptamışlar ve gemcitabine ve platin bazlı kemoterapi kombinasyon tedavisi ile 1 yıllık sağkalımda %3.9 oranında artış sağladığını ortaya koymuşlardır.¹⁷² Üzerinde en çok çalışılan sitotoksik ajan olan gemcitabine kemoterapi protokollerinin değerlendirildiği başka bir meta-analizde; tek ajan tedavisinde gemcitabine, vindesine-cisplatin gibi eski kuşak platin bazlı kemoterapiler ile karşılaştırıldığı zaman benzer etki göstermekle birlikte daha az toksik olduğu saptanmıştır. Trombositopeni temel doz sınırlayıcı toksisite olarak değerlendirilmiştir. 1. ve 8. günlerde ve 3 haftalık sikluslar ile verilen gemcitabine bazlı kemoterapi rejimleri daha uygun bulunmuş. Vinorelbine ve taxanlar gibi diğer yeni kuşak ilaçların platin bazlı kombinasyonları, gemcitabine ve platin bazlı kemoterapi kombinasyon rejimlerine göre ortalama yaşam süresi açısından daha üstün bulunmamıştır. 3 ajan içeren kombinasyon kemoterapileri de sağkalım avantajı sağlamamıştır.¹⁷³

Tüm bu olumlu sonuçlara rağmen, son 20 yıl süresince ileri evre KHDAK’li hastaların tedavilerindeki ilerlemenin halen yavaş olduğu görülmektedir. Retrospektif yapılan bir çalışmada bu ilerlemenin yavaş olduğu gösterilmiştir¹⁷⁷. 1973-1994 yılları arasında ileri evre KHDAK’li hastalarla yapılan Faz III randomize çalışmaların 33’ünün yalnızca 5’inde anlamlı sağkalım avantajı gösterilebilmiştir. Bu olumlu çalışmalarda da ortalama yaşam süresinin ancak 2 ay kadar uzadığı görülmektedir. Ancak bu çalışmada

1990'lı yıllarda ortaya çıkan yeni kuşak ilaçlarla yapılan çalışmaların birçoğunu içermemektedir.¹⁷⁷

Baggstrom ve ark, yeni kuşak ilaçları içeren platin bazlı kemoterapi rejimleri ile eski kuşak platin bazlı rejimleri karşılaştıran meta-analiz yayımladılar.¹⁷⁸ 1994'de 3296 hastayı içeren 8 çalışma değerlendirilmiş. Yeni kuşak ajanlar ile 1 yıllık sağkalımda % 4 artış ve yanıt oranlarında % 13 artış saptamışlardır. Tedaviye bağlı ölümler arasında fark saptanmamış. Bu metaanaliz göstermektedir ki, yeni kuşak ilaçlar ile eski kuşak standart tedavi rejimleri ile karşılaştırıldığında sağkalım da küçük de olsa anlamlı iyileştirme saptandığını göstermektedir.¹⁷⁹ Sonuç olarak, tüm bu bilgiler ışığında yeni ve daha etkin kemoterapiler sayesinde ileri evre KHDAK'li hastaların tedavisinde ilerlemeler olduğu gözlemlenmektedir. Bu iyileşmenin büyüklüğü ne yazık ki sınırlıdır. Bu durum, yeni kuşak ilaçlar ile klinik çalışmaların aktif olarak devam etmesi gerektiğinin önemini vurgulamaktadır. Yeni kuşak ilaçları içeren platin bazlı kemoterapi rejimleri, ileri evre KHDAK tedavisinde standart tedavi olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Tablo IV. ECOG ve KARNOFSKY Performans Durumu Değerlendirmesi.¹⁶⁶

ECOG	KARNOFSKY(%)	KRİTERLER
0	100	Aseptomatik
1	80-90	Semptomatik, tüm işlevlerini yapar
2	60-70	Semptomatik, günün %50 den azını yatarak geçirir.
3	40-50	Semptomatik, günün %50 den fazlasını yatarak geçirir.
4	20-30	Yatağa bağımlı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2001 ve 31 Eylül 2004 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı.

Hastaların hikayeleri kendilerinden, uyum sağlanamayanlarda ise birinci derece yakınlarından alındı. Hastanemiz dışında, evinde veya başka bir merkezde ölen hastaların ölüm tarihleri telefonla yakınlarından ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından öğrenildi. Hastaların yaş, cins, sigara içme durumu, esas geliş şikayetleri, öz ve soygeçmişleri, fizik muayene sırasında tespit edilen bulgular; ilk başvurularında bakılan laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan biyokimya) hasta bilgi ve takip formuna, retrospektif olarak kaydedildi. Akciğer grafisi, toraks BT, batin BT, batin ultrasonografisi (USG), beyin BT ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemlerine ait bilgiler değerlendirilerek WHO, TNM sınıflandırmasına¹⁶⁷ göre evrelendirmeleri yapıldı.

Hastaların sigara içme durmları;

- 0.....Hiç sigara içmemiş hastalar,
- 1.....10 paket/yıldan az sigara içen hastalar,
- 2.....10-20 paket/yıl sigara içen hastalar,
- 3.....21- 30 paket/yıl sigara içen hastalar,
- 4.....30 paket/yıldan fazla sigara içen hastalar.

Hastaların performansları "European Cooperative Oncology Group" (ECOG) kriterlerine¹⁶⁶ göre belirlendi (Tablo IV).

Hastaların performans durumları göz önünde bulundurularak Evre IIIB hastalara KT ve 2. kür sonrası RT verildi, 4-6 kür olarak planlandı. Evre IV KHDAK'li hastalara KT uygulandı. Kür sayısı olarak en az 2 ve daha fazla kür alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kemoterapi protokolleri;

Cisplatin 80 mg/m², 1.gün ve Vinorelbine 30 mg/m², 1. ve 8. günler,

Cisplatin 80 mg/m², 1.gün ve Gemcitabine 1250 mg/m², 1. ve 8. günler, KT protokolleri 21 günde bir tekrarlandı. İlaçlar intravenöz olarak cisplatin 2 saatte, vinorelbine ve gemcitabine ise 30 dakikada verildi. KT'ye verilen yanıtlar Miller ve arkadaşlarının¹⁶⁷ önerileri doğrultusunda 2, 4, ve 6. kür sonrasında değerlendirildi.

Solid tümörlü hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi¹⁶⁷

$$\text{YANIT} = \frac{(\text{Başlangıç } \text{Ç1} \times \text{Başlangıç } \text{Ç2}) - (\text{Tedavi sonrası } \text{Ç1} \times \text{Tedavi sonrası } \text{Ç2})}{(\text{Başlangıç } \text{Ç1} \times \text{Başlangıç } \text{Ç2})} \times 100$$

Ç1 ve Ç2 = Lezyonun birbirine dik en büyük iki çapı

- Tam Yanıt : Tüm lezyonların en az dört hafta tam olarak kaybolması.
- Parsiyel yanıt : Tümör kütesinin en az dört hafta %50 veya daha fazla küçülmesi.
- Stabil Hastalık : Tümörde %50 den az küçülme veya %25'ten az artma olması.
- Progresyon: Tümörde %25 veya daha fazla büyüme ya da yeni lezyonların ortaya çıkması.
- Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 10.0 programında değerlendirildi.
 - a. Her iki grubun ortalama yaşam süreleri ve sağkalım eğrileri Kaplan–Meier yöntemi kullanılarak değerlendirildi.
 - b. Her iki grubun ortalama yaş, sigara içme durumları, performans durumları, yanıt oranları ve toksisite durumları “Mann-Whitney U“ ve “Pearson chi-square” testleri kullanılarak karşılaştırıldı.
- Toksikite değerlendirmesi “WHO toksisite değerlendirme ölçütleri“ne göre yapılmıştır.¹⁶⁶ (Tablo V)

Tablo V. Toksikite Kriterleri¹⁶⁶

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hemoglobin (g/dl)	$\geq 11,0$	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Nötrofil (1000/mm³)	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	1.0
Platelet (1000/mm³)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Bulantı/Kusma	-	Bulantı	Geçici kusma	Tedavi gerektirecek düzeyde kusma	Kontrol edilmesi zor kusma

4. BULGULAR

1 Ocak 2001 ile 31 Eylül 2004 tarihleri arasında, kliniğimizde küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konan ve performansı uygun olan(ECOG \leq 2) hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Bu tarihler arasında, cisplatin ve vinorelbine (CV) grubunda 88, cisplatin ve gemcitabine (CG) grubunda 101 hasta alındı. Çalışma kriterlerine uygun bulunan toplam 149 hasta, 67'si CV, 82'si CG çalışmaya dahil edildi.

Her iki grupta çalışmaya katılan hastaların özellikleri Tablo VI'de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşları; CV grubunda 58,9, CG grubunda 60,6 idi.(p=0,271) CV grubunda kadın hasta sayısı 3 (%4,5), erkek hasta sayısı 64 (%95,5) ve CG grubunda kadın hasta sayısı 8 (%9,7), erkek hasta sayısı 74 (%90,3) idi. (p=0,622) Sigara içme alışkanlıkları hiç sigara içmemiş olanlar CV grubunda 5 hasta (%7,5) , CG grubunda 6 hasta (% 7,3), 10 paket/yıldan az sigara içen hasta CV grubunda ve CG grubunda yoktu. 10-20 paket/yıl sigara içen hasta sayısı, CV grubunda 5 hasta (%7,5) ve CG grubunda 8 hasta (9,7), 21- 30 paket/yıl sigara içen hasta sayısı CV grubunda 14 hasta (%20,9) ve CG grubunda 20 hasta (24,7), 30 paket/yıldan fazla sigara içen hasta sayısı CV grubunda 43 hasta (%64,1) ve CG grubunda 48 hasta (%58,5) idi.(p=0,507) Performans durumları ECOG 0 hasta sayısı CV grubunda 4 hasta (%5,9) ve CG grubunda 5 hasta (%6,0), ECOG 1 hasta sayısı CV grubunda 32 (%47,7) ve CG grubunda 36 (%43,9), ECOG 2 hasta sayısı CV grubunda 31 (%46,2) ve CG grubunda 41 (%50,0) idi.(p=0,960) Her iki grupta hasta özellikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo VI. Hasta Özellikleri

Özellik	CV		CG		p değeri
	Hasta sayısı	%	Hasta Sayısı	%	
Çalışmaya alınan	88		101		
Uygun bulunan	67	76	82	81	
Yaş (ortalama yıl)	58,9		60,6		0,271*
En düşük-en yüksek yaş	34 – 79		31 - 78		
Cinsiyet					
Kadın	3	4,5	8	9,7	0,622**
Erkek	64	95,5	74	90,3	
Sigara durumu ¹					
0	5	7,5	6	7,3	0,507**
1	0	0	0	0	
2	5	7,5	8	9,7	
3	14	20,9	20	24,3	
4	43	64,1	48	58,5	
Performans durumu ECOG ²					
0	4	5,9	5	6,0	0,960**
1	32	47,7	36	43,9	
2	31	46,2	41	50,0	

* Mann-Whitney U test ,** Pearson chi-square test.

CV: Cisplatin+Vinorelbine, CG: Cisplatin+Gemcitabine

1.Sigara içme durumu; 0: sigara içmeyenler, 1: <10 paket/yıl, 2: 10-20 paket/yıl, 3:31-40paket/yıl, 4:>40 paket/yıl.

2.Performans durumu.;Tablo IV ECOG'a göre yapılmıştır.

Her iki grub özellikleri Tablo VII'da verilmiştir. Evre IIIB hastalık CV grubunda 39 hastada (%58,2), CG grubunda 58 hasta (%70,7) ve Evre IV hastalık CV grubunda 28 hasta (%41,8), CG grubunda 24 hasta (%29,2) idi. Histopatolojik tipler incelendiğinde “Squamöz hücreli karsinom “ CV grubunda 43 hasta (%64,1) ve CG grubunda 63 hasta (%76,8), “Adenokarsinom” CV grubunda 13 hasta (%19,5) ve CG grubunda 11 hasta (%13,4), “Bronkoalveolar karsinom” CV grubunda yokken, CG grubunda 1 hasta (%1,2), “Undifferentiated (NSCLC)” hasta sayısı CV grubunda 11

hasta (%16,4) ve CG grubunda 7 hasta (%8,5) idi. Metastaz yerleri açısından incelendiği zaman karaciğer metastazı CV grubunda 4 hasta (%5,9), CG grubunda 6 hasta (%7,3), beyin metastazı CV grubunda 8 hasta (%11,9), CG grubunda 6 hasta (%7,3) idi. Kemik metastazı CV grubunda 16 hasta (%23,8), CG grubunda 13 hasta (%15,8) ve adrenal metastaz CV grubunda 4 hasta (%5,9), CG grubunda 5 hasta (%6) idi. İki grup arasında metastazlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

TABLO VII. Hastalık Özellikleri

Özellik	CV		CG	
	Hasta sayısı	%	Hasta Sayısı	%
TNM Evre				
IIIB	39	58,2	58	70,7
IV	28	41,8	24	29,2
Histolojik tipler				
Squamoz	43	64,1	63	76,8
Adeno	13	19,5	11	13,4
Bronkoalveolar	0	0	1	1,2
“Undifferentiated” (NSCLC)*	11	16,4	7	8,5
Metastaz yerleri				
Karaciğer	4	5,9	6	7,3
Beyin	8	11,9	6	7,3
Kemik	16	23,8	13	15,8
Adrenal	4	5,9	5	6,0

*NSCLC: Non-Small Cell Lung Carcinom

Hastaların kemoterapi tedavilerine yanıt oranları Tablo VIII ve Tablo IX’de verilmiştir. Her iki grupta ortalama kür sayıları CV grubunda 3,52 kür, CG grubunda 3,78 kür idi. Tam yanıt CV grubunda 5 hasta (%7,4) ve CG grubunda 4 hasta (%4,9); parsiyel yanıt CV grubunda 16 hasta (%23,8) ve CG grubunda 26 hasta (%31,7); stabil yanıt CV grubunda 33 hasta (%49,2) ve CG grubunda 27 hasta (%32,9); progresyon CV grubunda 13 hasta (%19,4) ve CG grubunda 25 hasta (%30,4) idi. Yanıt oranları (tam ve parsiyel yanıt) ise CV grubunda %31,4, CG grubunda ise %36,5 idi.

Tablo VIII. Tümör Yanıtı

Tümör yanıtı*	CV		CG	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
Tam yanıt	5	7,4	4	4,8
Parsiyel yanıt	16	23,8	26	31,7
Stabil yanıt	33	49,2	27	32,9
Progresif yanıt	13	19,4	25	30,4

*Yanıt; Miller¹⁶⁷ ve arkadaşlarının önerilerine göre yapılmıştır.

Her iki grup arasında yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0,449) (Tablo VIII).

Tablo IX. Yanıt Oranları

	CV	CG	p değeri*
Yanıt Oranı (%)	31,4	36,5	0,449

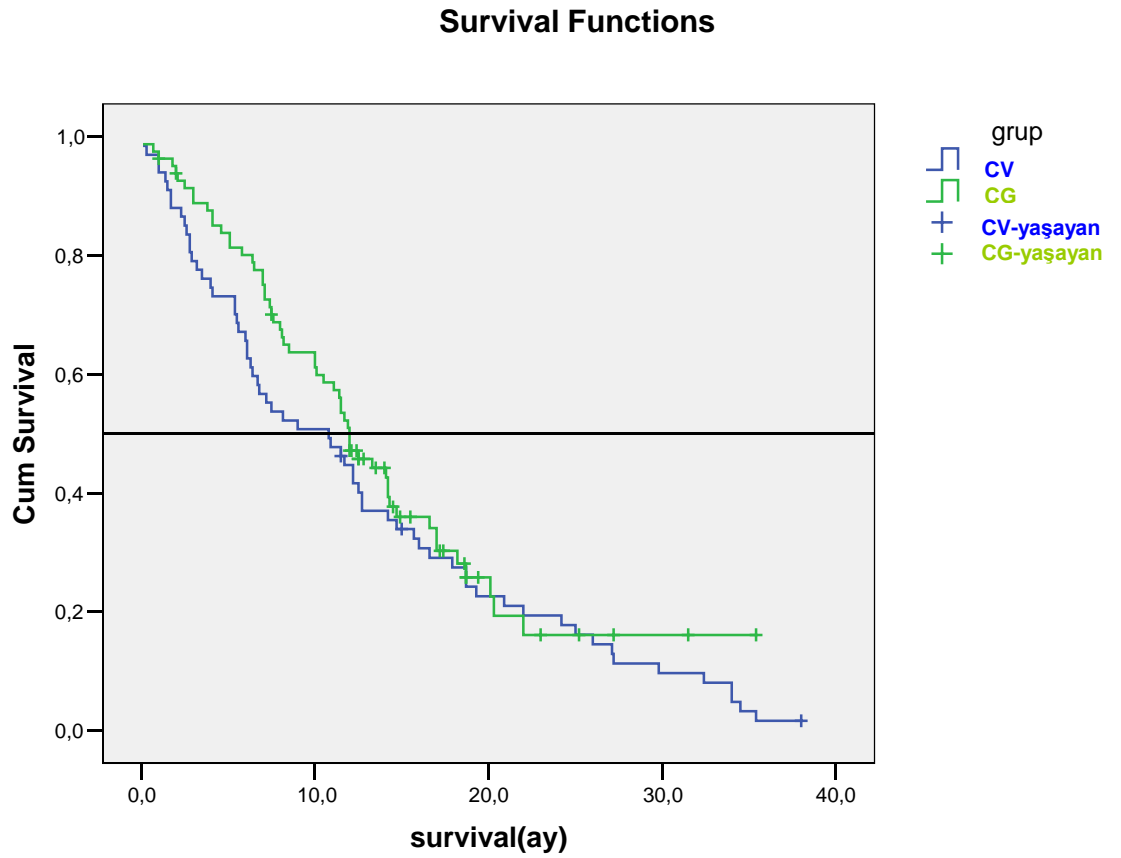
* Pearson chi-square test

Her iki grubun evrelerine göre yaşam süreleri ve sağkalım oranları Tablo X’da ve her iki grubun sağkalım eğrisi Şekil 1’de verilmiştir. İleri evre KHDAK hastaların tümünde ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 10.6 ay (%95 CI 8.7-12.5), CG kemoterapisi ile 11.6 ay(%95 CI 10.0-13.0) olarak saptandı.(p=0,254) Evre IIIB hastalarda ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 11.2 ay; CG kemoterapisi ile 11.9 ay olarak bulundu. Evre IV hastalarda ortalama yaşam süresi,CV kemoterapisi ile 9.2 ay; CG kemoterapisi ile 10.6 ay olarak tespit edildi. 1 yıllık sağkalım oranları ise, CV grubunda %45, CG grubunda % 47 olarak hesaplandı. Her iki grupta ortalama yaşam süreleri ile 1 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo X. Gruplar arasında evrelerine göre ortalama yaşam süreleri ve Sağlık oranları

	<u>CV</u>	<u>CG</u>	<u>p değeri*</u>
Ortalama yaşam süresi (ay)			
Toplam	10,6	11,6	0,254
Evre IIIB	11,2	11,9	
Evre IV	9,2	10,6	
1 yıllık sağkalm (%)	45,0	47,0	

Şekil 1. CV ve CG gruplarının sağkalm eğrileri



Her iki kemoterapi grubunun toksisite durumları Tablo XI'da verilmiştir. Grade 1-2 anemi 31 hastada (%46.2), CG grubunda 32 hastada (%39.0), Grade 3-4 anemi CV grubunda 6 hastada (%8.9), CG grubunda 7 hastada (%8.5) saptandı.(p=0,959) Grade 1-2 nötropeni; CV grubunda 30 hastada (%44.7), CG grubunda 27 hastada (%32.9), Grade 3-4 nötropeni CV grubunda 7 hastada (%10.4), CG grubunda 9 hastada (%10.9) saptandı. (p=0,685) Nötropenik ateş CV grubunda 6 hastada(%8.9), CG grubunda ise 1 hastada (%1.2) saptandı.(istatistiksel olarak anlamlı p=0,026) .Grade 1-2 trombositopeni; CV grubunda 4 hastada (%5.9), CG grubunda 12 hastada (%14.6), Grade 3-4 trombositopeni CV grubunda 1 hastada (%1.4), CG grubunda 8 hastada (%9.7) bulundu. (İstatistiksel olarak anlamlı fark yok, p=0,075). Grade 1-2 bulantı-kusma; CV grubunda 44 hastada (%65.6), CG grubunda 49 hastada (%59.7), Grade 3-4 bulantı-kusma CV grubunda 3 hastada (%4.4), CG grubunda 2 hastada (%2.4) oluştu.(İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yok, p=0,688). Sonuç olarak her iki grubun toksisite değerleri arasında nötropenik ateş dışında (CV'de daha yüksek) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo XI. Toksikite oranları*

	CV		CG		p değeri**
	n	%	n	%	
Anemi					
Grade 1-2	23+8	46,2	22+10	39,0	0,959
Grade 3-4	4+2	8,9	5+2	8,5	
Nötropeni					
Grade 1-2	18+12	44,7	16+11	32,9	0,685
Grade 3-4	4+3	10,4	6+3	10,9	
Trombositopeni					
Grade 1-2	3+1	5,9	7+5	14,6	0,075
Grade 3-4	1+0	1,4	5+3	9,7	
Bulantı- Kusma					
Grade 1-2	31+13	65,6	36+13	59,7	0,688
Grade 3-4	2+1	4,4	2+0	2,4	

*Toksiste "WHO toksiste kriterlerine" a göre yapılmıştır. ¹⁶⁷

** Pearson chi-square test .

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri 1930'lerden sonra hızla artarak 20.yüzyılın ortalarında tüm dünyada, erkekler arasında en sık ölüme neden olan kanseri oldu¹⁶²⁻¹⁶³. Kadınlar arasında da 1960'lerden günümüze kadar sürekli artış göstererek bazı ülkelerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni haline geldi¹⁶². Akciğer kanseri ABD'de erkeklerde 1950'den beri en sık ölüme yol açan kanser iken kadınlarda da 1986'dan sonra ilk sıraya yükselmiştir (meme kanserini geçerek)¹⁹ ve erkek/kadın oranı 1985-1995 arasında 1.5/1'e kadar düşmüştür¹⁶⁴. Günümüzde tüm dünyada kadınlarda akciğer kanseri insidansı artmaktadır¹⁷.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesinin bildirdiğine göre akciğer kanserleri 1999 yılında tüm kanserler içinde ilk sırada yer almaktadır. Erkeklerde %29.38 ile birinci iken, kadınlarda %4.07 ile 6.sıradadır.

Akciğer kanserinin % 75'inden fazlasını KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK'li hastaların %70-80'i tanı anında ileri evrede bulunmaktadır.

İleri evre KHDAK hastalarda, destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi yalnızca 16-17 hafta olup, 1 yıllık sağkalım oranı % 10-15 dir.⁷ Kemoterapi, destek tedavisi ile karşılaştırıldığında, yaşam kalitesini bozmaksızın semptomları iyileştirir ve ortalama yaşam süresini uzatır.⁸ Tek ajan kullanılan kemoterapiler ile %25-30 oranında yanıt alınabildiği, kombinasyon kemoterapileri kullanıldığında ise bu oranın % 30-40'lara ulaştığı ve ortalama sağkalımda sadece destek tedavisi alan gruba göre daha üstün olduğu rapor edilmiştir.^{11,13,14,21,22} Bu kombinasyon kemoterapi rejimlerinin içinde,cisplatin içeren rejimler cisplatin içermeyen kemoterapi rejimlerine oranla daha iyi yanıt ve sağkalım avantajı sağladığı bildirilmektedir.^{32,33}

MIC (Mitomisin,ifosfamid,cisplatin) gibi eski kombinasyon rejimleri ile 1 yıllık sağkalım oranı %10-15 iken, Cisplatin ile birlikte Etoposid gibi kenoterapi rejimi gibi 2. kuşak kemoterapötiklerin uygulanması ile 1 yıllık sağkalım oranları % 25'lere kadar çıkmıştır.

1990'dan beri KHDAK tedavisinde Vinorelbine, Paclitaksel, Docetaksel, Gemcitabine, İrinotecan gibi yeni 3. kuşak ajanlar tanımlanmıştır.Tek ajan olarak bu ilaçlar yüksek yanıt oranlarına sahiptirler ve cisplatine göre genellikle daha iyi tolere

edilirler. Cisplatin, karboplatin gibi platin analoglarının, bu yeni 3. kuşak sitostoksikler ile kombinasyonlarının etkileri benzer olup ancak yan etki profilleri ile birbirlerinden farklılık gösterirler. Yanıt oranları % 30-40 olmakla birlikte, ortalama yaşam süresi ve 1 yıllık sağkalım sırası ile 8-10 ay ve % 30-40 olarak beklenilmektedir.³⁵ Yapılan 10 randomize çalışma^{36-38,44-48,51,52} ve bağımsız 4 metaanaliz^{7,53-55} değerlendirildiğinde kombinasyon kemoterapileri ve platinum bazlı kemoterapiler 1 yıllık sağkalımda yaklaşık % 10'luk artış ve ortalama yaşam süresini 25 hafta kadar uzattıkları bulunmuştur.

Ülkemizde ileri evre KHDAK hastalarda üçüncü kuşak kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar çok az hasta sayıları içermektedir. Bu yönüyle çalışmamız bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşam süresi CV kemoterapisi ile 10.6 ay, CG kemoterapisi ile 11.6 ay idi. Ancak iki grup içindeki hastaların evreleri yönünden bakıldığında evre IIIB'nin CG grubunda belirgin olarak daha fazla olduğu izlenimi verebilir, ve bu nedenle elde edilen sonuçların CG'yi daha avantajlı bir konuma getirdiği düşünülebilir. Bu ihtimali dışlamak için iki grup içindeki evre IIIB ve evre IV hastaları ortalama yaşam süreleri yönünden mukayese ettik. Evre IIIB hastalarda, CV kombinasyon kemoterapisi ile ortalama yaşam süresi 11.2 ay iken, CG kombinasyon kemoterapisi ile 11.9 ay idi ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi. Evre IV hastalarda ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 9.2 ay iken, CG kemoterapisi ile 10.6 ay idi ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi. İki grubu 1 yıllık sağkalım oranları yönünden de karşılaştırdık. Bu oran, CV grubunda % 45, CG grubunda ise %47 idi. Kemoterapiye verilen yanıt oranları (parsiyel ve tam yanıt) ise, CV grubunda % 31.4, CG grubunda ise % 36.5 olarak bulundu. Tüm bu oranlar baz alınarak yapılan istatistiksel değerlendirmelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızın toksisite sonuçları değerlendirildiğinde, grade 3-4 anemi CV grubunda %8.9, CG grubunda %8.5 olarak saptandı. Grade 3-4 nötropeni CV grubunda %10.4, CG grubunda %10.9 bulundu. Nötropenik ateş CV grubunda %8.9, CG grubunda ise %1.2 saptandı ve nötropenik ateş CV grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Grade 3-4 trombositopeni CV grubunda %1.4, CG grubunda %9.7

saptandı, trombositopeni CG grubunda istatistiksel fark olmaksızın daha fazla oranda saptandı. Grade 3-4 bulantı-kusma CV grubunda %4.4, CG grubunda %2.4 olarak saptandı. Literatürde grade 3-4 anemi oranları, CV için %7-24 arasında iken, CG için %20-30 arasında bildirilmektedir. Grade 3-4 nötropeni oranı CG kemoterapisinde %5.4-38.5 arasında, CV kemoterapisi ile %13.8-81 arasında, grade 3-4 trombositopeni CG ile %2.5-20 arasında, CV ile %2.5-6 arasında bildirilmiştir. Grade 3-4 bulantı-kusma, CV grubunda %0-58 arasında iken CG grubunda %3.2-39 arasında bildirilmektedir.^{109,111,32,70,103,6,112,113,165} Toksikite oranları literatürde çok değişkenlik göstermekle birlikte , özellikle bölgesel farklılıklardan etkilenmiş olabilir. Ülkemizde Grade 3-4 toksisite mevcut literatürde bildirilen oranlar ile karşılaştırıldığında düşük olmakla birlikte paralellik göstermektedirler. Çalışmamızda her iki grupta toksisite oranları literatür ile uyumlu bulduk.

Literatürde yapılmış benzer çalışmalarda; CG kombinasyon kemoterapisi ile elde edilen yanıt oranları %22-54 , ortalama yaşam süreleri 8.1 ile 14.3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları % 33-58 olarak bildirilmiştir.^{65,80-83,94-96,98} CV kombinasyon kemoterapisi ile elde edilen yanıt oranları %26-57, ortalama yaşam süreleri 7.1-11 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları % 28-41 olarak rapor edilmiştir.^{99,101,103,104} Görüldüğü gibi çalışmamızın bulguları literatür verilerinin yüksek değerlerine daha yakındır.

İleri evre KHDAK tedavisinde, cisplatin (75mg/m² ,15. gün) ile gemcitabine (1000mg/m² 1,8,15.günler) ve aynı doz gemcitabine ile oral etoposid kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı 89 hastayı içeren bir çalışmada cisplatin ve gemcitabine kolunda %46.5 yanıt oranı ve 57.3 hafta ortalama yaşam süresi saptanırken, grade 3-4 anemi, nötropeni ve trombositopeni ile grade 2-4 bulantı kusma oranları sırası ile %28, %49, % 23 ve % 27,7 olarak bildirilmiştir.¹⁸⁰ Bu çalışmanın CG kolunda elde edilen ortalama yaşam süreleri bizim sonuçlarımızdan daha yüksek olmakla birlikte tüm toksisite değerleride aynı şekilde yüksekti. Bunun gemcitabinin 1,8 ve 15. günlerde olmak üzere her kemoterapi siklusunun 3 gününde verilmesi yani daha yüksek dozlarda uygulanması neticesinde oluştuğu düşünülebilir. Çünkü biz çalışmamızda gemcitabin uygulamasını 1. ve 8. günlerinde uyguladık.

İleri evre KHDAK tedavisinde gemcitabine ile docetaxel ve cisplatin ile vinorelbine kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı 311 hastalık bir çalışmanın, 156

hastayı içeren CV grubunda ortalama yaşam süresi 9.6 ay , 1 yıllık sağkalım oranı % 42 ve yanıt oranı (parsiyel ve tam yanıt) % 35.9 yanıt saptanmıştır. Bu oranlar diğer kolda (gemcitabine ile docetaksel) sırası ile 11.1 ay, % 46 ve % 31 olarak bulunmuş olup iki tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁸¹ Bu çalışmanın CV kolunda ortalama yaşam süreleri ile 1 yıllık sağkalım oranları bizim çalışmamıza göre daha düşük iken, yanıt oranları daha yüksektir.

197 hastayı içeren docetaxel ile gemcitabine kombinasyonu ve 192 hastayı içeren cisplatin (80mg/gün,8.gün) ile vinorelbine (30mg/m² 1. ve 8. günler) kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sırası ile ; ortalama yaşam süresi 9 ay ile 9.7 ay, 1 yıllık sağkalım %34.3 ile %40.8 ve yanıt oranları (parsiyel ve tam yanıt) ise %30 ile %39.2 olarak bulunmuştur (iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır). Bu çalışmada grade 2-4 anemi %34 ile % 55, grade 3-4 nötropeni %16 ile % 37, nötropenik ateş %6 ile %11 ve grade 3-4 bulantı ve kusma %1 ile %15 olarak saptanmıştır.¹⁸² Bu çalışmanın CV kolunda ortalama yaşam süreleri ile 1 yıllık sağkalım oranları bizim çalışmamıza göre daha düşük iken, yanıt oranları daha yüksektir. Toksikite değerleri yönünden incelendiğinde tüm sonuçların çalışmamızın toksisite değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Mısır'da yapılan 60 hastayı içeren bir faz II çalışmada CG ortalama yaşam süresini 9 ay, 1 yıllık sağkalım %30.3, yanıt oranı % 41.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada grade 3-4 nötropeni %32.6, anemi %18.6, trombositopeni % 20.4, ve bulantı-kusma %28.8 olarak bildirilmiştir.¹⁸³ Bu çalışmanın sonuçları içinde etkinlik yönünden sadece yanıt oranı bizim CG grubundan daha yüksek sonuçlanmış iken toksisite yönünden daha yüksek değerler elde edilmiştir. Bu çalışmanın hasta sayısının az olması güvenilirliğini düşürmektedir.

İtalya'da yapılan 272 hastayı içeren, çok merkezli randomize bir faz III çalışmada, 137 hastayı içeren cisplatin (75 mg/m² 1.gün) ile vinorelbine (25mg/m² 1.,8.günler) kombinasyon kemoterapisi ve 135 hastayı içeren cisplatin (75 mg/m² 1. gün) ile gemcitabine (1200mg/m² ,1. ve 8.günler) kombinasyon kemoterapisi karşılaştırılmıştır. Tam yanıt oranları sırası ile %0.7 ile %3.7, parsiyel yanıt oranları sırası ile %31.9 ile %22.2, ortalama yaşam süresi her iki grupta 11 ay olarak saptanmıştır. Grade 3-4 nötropeni sırası ile %30,7 ile %17,7, trombositopeni sırası ile %0 ile %9,3 olarak

saptanırken, anemi oranları benzer bulunmuştur.¹⁸⁴ Bu verileri kendi verilerimiz ile karşılaştırdığımızda etkinlik yönünden birbirine yakın değerlerde olduğunu görebiliriz (her ne kadar tam yanıt oranları çalışmamızda daha yüksek olsa da). Her iki çalışmanın sonucunda erişilen ortalama yaşam süreleri birbirine çok yakın idi. Ancak bu çalışmanın her iki kolunda görülen toksisite değerleri (CV kolundaki trombositopeni hariç) çalışmamızdaki değerlerden daha yüksek idi. Sonuç olarak hem bu çalışmada hem de kendi çalışmamızda CV ile CG'nin istatistiksel olarak birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.

Çin'de yapılan 82 hastayı içeren bir çalışmada; cisplatin (80 mg/m² 1.gün) ile gemcitabine (1000mg/m² 1. ve 8.günler) kombinasyon kemoterapisi ve gemcitabine (1000mg/m² 1. ve 8.günler) ile vinorelbine (25 mg/m² 1. ve 8. günler) kombinasyon kemoterapisi karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar sırası ile, yanıt oranları %28.6 ile %25, 1 yıllık sağkalım %64 ile %66 ve ortalama yaşam süreleri sırası ile 9.87 ay ile 8.78 ay olarak saptanmıştır. Toksisite değerlendirildiğinde ise, sadece grade 3-4 bulantı-kusma cisplatin ile gemcitabine kombinasyon kemoterapisi grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (anemi, trombositopeni, nötropeni ve nötropenik ateş arasında fark saptanmamıştır.)¹⁸⁵ Bu çalışmada elde edilen etkinlik değerleri birbiriyle çelişmektedir. Şöyle ki yanıt oranları ve yaşam süreleri literatür verilerine göre daha düşük iken 1 yıllık sağkalım süreleri literatür verilerinin çok yukarisindedir.

Ülkemizde yapılan 166 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, 2. kuşak ilaçlardan etoposid ile cisplatin kombinasyon tedavisi ve cisplatin(80 mg/m², 2. gün) ile 3. kuşak ilaçlardan gemcitabine'in (1000 mg/m² 1,8 ve 15. günler) kombine edildiği çalışmada, CG grubunda yanıt oranı %54.8, ortalama yaşam süresi 38 hafta ve 1 yıllık sağkalım oranı ise %33.3 olarak saptanmıştır. CG grubunda grade 3 ve 4 nötropeni sırası ile % 33 ve %17, grade 3 ve 4 trombositopeni sırası ile %27.4-10.7, grade 3 ve 4 anemi sırası ile %14.3-%3.6, grade 3 ve 4 bulantı-kusma sırası ile %22.6-%6 olarak bulunmuştur.¹⁸⁶ Bu çalışmanın etkinlik değerlerinden sadece yanıt oranları çalışmamızdaki yanıt oranlarından yüksek iken ortalama yaşam süresi ile 1 yıllık sağkalım süreleri benzer idi. Toksisite değerleri yönünden incelendiğinde bu çalışmadaki toksisite sonuçlarının tümünün bizim sonuçlarımızdan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun bir nedeni bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak

Gemcitabin'in her kemoterapi siklusunun üç günü 1000mg/m² dozlarında verilmesi olabilir.

Almanya'da yapılan 608 hastayı içeren bir çalışmada 3 kemoterapi rejimi(CG, Paclitaxel/Carboplatin, CV), karşılaştırılmıştır. Cisplatin (75 mg/m², 2.gün) ile Gemcitabine (1250mg/m², 1. ve 8. günler) kemoterapisi grubunda ortalama yaşam süresi 9.8 ay ve 1 yıllık sağkalım %37 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmanın Cisplatin (100 mg/m², 1.gün) ve Vinorelbine(25mg/m², 1,8,15,22.günler) kemoterapisi grubunda ortalama yaşam süresi 9.5 ay ve 1 yıllık sağkalım oranını % 37 olarak saptamışlardır.¹⁸⁷ Bu çalışmada asıl hedef maliyet yönünden kemoterapi rejimlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Ancak ortalama yaşam süreleri ile 1 yıllık sağkalım oranlarına da bakılmıştır. Buradaki verilerden hem CV hem de CG grubunda elde edilen ortalama yaşam süreleri ile 1 yıllık sağkalım oranları bizim çalışmamızdaki sonuçlarımızdan daha düşük idi.

CV ve CG kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı "ILCSG" çalışmasında, CV grubunda yanıt oranı % 30, ortalama yaşam süresi 9.5 ay ve 1 yıllık sağkalım oranı % 37 saptanmıştır. CG grubunda yanıt oranı %30, ortalama yaşam süresi 9.8 ay ve 1 yıllık sağkalım oranı %37 olarak bildirilmiştir.¹⁰⁵ Bu 612 hastalık Faz III çalışmasında 3 kemoterapi protokolünden CV, CG ve Carboplatin\G gruplarının tümünde yanıt oranları, ortalama yaşam süreleri ve 1 yıllık sağkalım oranları benzer sonuçlanmıştır.¹⁰⁵ Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da elde edilen sonuçlar CG lehine gözükse de bu üstünlük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Üstelik bizim çalışmamızın tüm etkinlik değerleri "ILCSG" çalışmasının değerlerinden daha yüksektir.

CV ile CG tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada , CV ile yanıt oranı % 42, ortalama yaşam süresi 9 ay ve 1 yıllık sağkalım oranı %20 saptanmıştır. CG grubunda yanıt oranı % 30, ortalama yaşam süresi 8.2 ay ve 1 yıllık sağkalım oranı %24 olarak bildirilmiş olup her iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.¹⁰⁷ Çalışmamızdan farklı olarak elde edilen veriler CV lehinedir. Ancak bu üstünlük te istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çin'de yapılan 64 hastayı içeren bir çalışmada CV ile CG tedavisi karşılaştırılmıştır. CV grubunda yanıt oranı %29, ortalama yaşam süresi 11 ay ile CG

grubunda yanıt oranı %32.3, ortalama yaşam süresi 12 ay saptanmıştır.¹⁰⁸ Hasta sayılarının oldukça az olması verilerin dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirir.

Ülkemizde yapılan 40 hastayı içeren bir çalışmada CV kemoterapisi ile % 45 yanıt oranı ve 8.3 ay ortalama yaşam süresi bildirilirken,¹⁰⁹ yine ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada CV kemoterapisi ile % 61.3 yanıt oranı ve evre IIIB'de 11.7 ay ortalama yaşam süresi, Evre IV'de 7.7 ay ortalama yaşam süresi saptanmıştır.¹¹⁰ Hasta sayılarının oldukça az olması verilerin dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirir. Bununla birlikte bizim çalışmamızın CV verileri bu iki çalışmanın hemen hemen ortalamasına denk düşmektedir. Ülkemizde yapılan CG kemoterapisi ile 32 hastalık bir çalışmada CG kemoterapisine % 65 oranında yanıt, 13.2 ay ortalama yaşam süresi ve %53.6 1 yıllık sağkalım bildirilmiştir.¹¹¹ Elde edilen etkinlik değerlerinin hepsi de hem literatür verilerinin hem de çalışmamız verilerinin yukarısında bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmadaki hasta sayısının az olması nedeniyle verilerin dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda ileri evre KHDAK tedavisinde CV kemoterapisi ile CG kemoterapisinin etkinlikleri karşılaştırıldığında, CG kemoterapisi ile 1 yıllık sağkalımda % 2, ortalama yaşam süresinde 1 ay artış elde edilmesine rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmamızın yanıt oranları, ortalama yaşam süreleri ve 1 yıllık sağkalım açısından benzer sonuçlara sahiptir. Toksikite yönünden de (nötropenik ateş dışında) her iki kemoterapinin sonuçları açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

6. SONUÇLAR

◆ 1 Ocak 2001 ile 31 Eylül 2004 tarihleri arasında, kliniğimizde küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konan ve kemoterapi planlanan ileri evre 189 hasta (CV grubunda 88, CG grubunda 101 hasta) üzerinde çalışma planlandı. Çalışma kriterlerine uygun bulunan toplam 149 hasta, CV grubunda 67 (%76), CG grubunda 82 (%81) hasta çalışmaya dahil edildi.

◆ Her iki grubun yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlıkları ve performans durumları benzerdi.

◆ Her iki grubun kemoterapiye yanıt oranları; tam yanıt CV grubunda 5 hasta (%7,4) ve CG grubunda 4 hasta (%4,9); parsiyel yanıt CV grubunda 16 hasta (%23,8) ve CG grubunda 26 hasta (%31,7); stabil yanıt CV grubunda 33 hasta (%49,2) ve CG grubunda 27 hasta (%32,9); progresif yanıt CV grubunda 13 hasta (%19,4) ve CG grubunda 25 hasta (%30,4) idi. Yanıt oranları ise CV grubunda %31,4, CG grubunda ise %36,5 idi. Her iki grup arasında yanıt oranları açısından istatistiksel fark yoktu.

◆ İleri evre KHDAK hastaların tümünde ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 10,6 ay, CG kemoterapisi ile 11,6 ay olarak saptandı. Evre IIIB hastalarda ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 11,2 ay; CG kemoterapisi ile 11,9 ay olarak saptandı. Evre IV hastalarda ortalama yaşam süresi, CV kemoterapisi ile 9,2 ay; CG kemoterapisi ile 10,6 ay olarak saptandı. Sağkalım oranları CG grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

◆ 1 yıllık sağkalım oranları ise; CV grubunda %45, CG grubunda % 47 olarak saptandı. Her iki grupta ortalama yaşam süreleri ile 1 yıllık sağkalım oranlarında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

◆ Toksikite açısından bakıldığında; Grade 1-2 anemi CV grubunda %46,2, CG grubunda %39,0, Grade 3-4 anemi CV grubunda %8,9, CG grubunda %8,5 olarak saptandı. Grade 1-2 nötropeni; CV grubunda %44,7, CG grubunda %32,9, Grade 3-4 nötropeni CV grubunda %10,4, CG grubunda 4 hastada %10,9 olarak saptandı. Nötropenik ateş CV grubunda 6 hastada(%8,9), CG grubunda ise 1 hastada (%1,2)

saptandı, nötropenik ateş CV grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Grade 1-2 trombositopeni; CV grubunda 4 hastada (%5,9), CG grubunda 12 hastada (%14,6), Grade 3-4 trombositopeni CV grubunda 1 hastada (%1,4), CG grubunda 8 hastada (%9,7) saptandı, trombositopeni CG grubunda istatistiksel fark olmaksızın daha fazla oranda saptandı. Grade 1-2 bulantı-kusma; CV grubunda %65,6, CG grubunda %59,7, Grade 3-4 bulantı-kusma CV grubunda %4,4, CG grubunda %2,4 olarak saptandı. Her iki grupta nötropenik ateş dışında toksisite yönünden farklılık saptamadık.

Sonuç olarak, ileri evre KHDAK tedavisinde CV kemoterapisi ile CG kemoterapisinin etkinlikleri karşılaştırıldığında, CG kemoterapisi ile 1 yıllık sağkalımda % 2, ortalama yaşam süresinde 1 ay artış elde edilmesine rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Toksikite yönünden de (nötropenik ateş dışında) her iki kemoterapinin sonuçları açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ülkemizde ileri evre KHDAK hastalarda üçüncü kuşak kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar çok az hasta sayıları içermektedir. Bu yönüyle çalışmamız bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rosen G. A history of public health. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1993.
2. Miller EY. Pulmonary neoplasms. In: Bennett C, Plum F (Eds). Cecil Textbook of Medicine, USA W.B Saunders Co. 1996; pp 436-442.
3. Corrao MA, Guindon GE, Sharma N, Shokoohi DF (eds). Tobacco Control Country Profiles. Atlanta GA; American Cancer Society. 2000; 344.
4. Cooley ME, Kaiser LR, Abrahm JL, et al. The silent epidemic: tobacco and evaluation of lung cancer and its treatment. Cancer Invest 2001; 19(7): 739-751.
5. American Cancer Society. Cancer facts and figures, 2003. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2003.
6. Sandler AT, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic NSCLC. J Clin Oncol 2000; 18: 122-130.
7. Stewart L: Chemotherapy in NSCLC: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. (NSCLC Collaborative Group) BMJ 1995; 311: 899-909.
8. Bunn PA. Chemotherapy for advanced NSCLC:who, what, when, why ? J Clin Oncol 2002; 20: 23-33.
9. Booton R, Thatcher N. Chemotherapy in advanced NSCLC:indication,intensity, and duration. Curr Opin Oncol 2002; 14: 191-198.
10. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. BMJ 1950; 2: 739-748.
11. Thatcher N, Ranson M, Lee SM, et al. Chemotherapy in NSCLC. Ann Oncol 1995; 6 (supp 1): 83-95.

12. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 1950; 143: 329-336.
13. Cojean I, Le Chavalier T. Chemotherapy of stage IIIB and IV NSCLC. *Ann Oncol* 1995; 6 (Supp 3): 41-4
14. US Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. EPA Publication No. 600/006F. Washington, DC: US Government Printing Office, 1992.
15. Pierce JP, Evans N, Farkas AJ: Tobacco use in California: An evaluation of the tobacco control program: 1989-1993. Lajolla, CA, University of California, San Diego, 1994.
16. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
17. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
18. World Health Organization: World Health Report: 1997: Executive summary. Geneva, World Health Organization, 1997, pp 1-13.
19. Centers for Disease Control and Prevention: Mortality trends for selected smoking-related cancers and breast cancer: United States, 1950-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 44: 857-866.
20. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973-1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 824-842.
21. Crino L., Chemotherapy in advanced NSCLC. *Ann Oncol* 1995; 6(suppl 3): 45-7.
22. Leung WT, Shiu WCT, Pang JCK, et al., Combined chemotherapy and radiotherapy vs BSC in the treatment of the inoperable NSCLC. *Oncology* 1992; 49: 321-6.
23. Anderson KE, Carmella SG, Ye M, et al. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking women exposed to environmental tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 378-381.

24. Baker F, Ainsworth SR, Dye JT, et al. Health risks associated with cigar smoking
JAMA 2000; 284: 735-740.
25. Cangemi V, Volino P, D'Andrea N, et al. Lung cancer in young patients.
Panminerva Med 1996; 38: 1-5.
26. Travis WD, Travis LB, DeVessa SS: Lung Cancer. Cancer 1995; 75(suppl):
191-202.
27. Field JK. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular-
pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung
cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, Eds. Lung tumors fundamental biology
and clinic management. New York, Marcel Dekker Inc.1999; 287-302.
28. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed
countries 1950-2000: indirect estimates from national vital statistics. Oxford,
UK: Oxford University Press, 1994.
29. US Department Health and Human Services: A Surgeon General's Report:
Reducing Health Consequences of Smoking: Twenty-five years' progress
report. Department of Health and Human Services 1989; 89-8411.
30. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status
of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco
smoking. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 675-690.
31. Samet JM. Lung cancer. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, Eds. Cancer
prevention and control. New York, NY: Marcel Dekker, 1995; 561-584.
32. Gridelli C.,et al.,Effect on quality-of-life of weekly vs 3-weekly docetaxel in
second line treatment of advanced NSCLC.The DISTAL randomized phase 3
study. Pro Am Soc Clin Oncol 2003; 22:625.
33. Albain KS, Growley JJ, Le Blanc M,et al.,Survival determinants in extensive
disease NSCLC: The Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol
1991; 9: 1618-26.
34. Hecht SS: Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999;
91: 1194-1210.

35. F. Blackhall, N. Thatcher . Chemotherapy for advanced lung cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2345-2348.
36. Cartei G, Cartei F, Cantone A, et al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomisin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 794-800.
37. Cellierino R, Tummarello D, Guidi F, et al. A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1453-1461.
38. Cormier Y, Bergeron D, Laforge J, et al. Benefit of polychemotherapy in advanced NSCLC. *Cancer* 1982; 50: 845-849.
39. Friedman GD, Dales LG, Ury HK: Mortality in middle-aged smokers and nonsmokers. *N Engl J Med* 1979; 300: 213-219.
40. Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, et al. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26.000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 366-373.
41. Mori W, Sakai R: A study on chronologic change of the relationship between cigarette smoking and lung cancer based on autopsy diagnosis. *Cancer* 1984; 54: 1038-1044.
42. Waldron I: The contribution of smoking to sex differences in mortality. *Public Health Rep* 1986; 101: 163-168.
43. Lubin JH, Blot WJ, Berring F, et al. Patterns of lung cancer risk according to type of cigarette smoked. *Int J Cancer* 1984; 33: 569-575.
44. Cullen M, Billingham L, Woodroffe C, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectabl NSCLC. Efect on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188-3194.
45. Ganz P, Figlin R, Haskel C, et al. Supportive care versus supportive care and continuation chemotherapy in metastatic NSCLC: Does chemotherapy make a difference? *Cancer* 1989; 63: 1271-1278.
46. Gridelli C: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.

47. Kaasa S, Lund E, Thorod E, et al. Symptomatic treatment versus combination chemotherapy in patients with NSCLC, extensive disease. *Cancer* 1991; 67: 2443-2447.
48. Quoix E, Dieteman A, Charbonneau J, et al. Disseminated NSCLC: A randomized trial of chemotherapy versus palliative care. *Lung Cancer* 1988; 4: A181.
49. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-1586.
50. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, et al. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997; 80: 382-388.
51. Rapp E, Pater J, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced NSCLC-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-641.
52. Woods R, Williams C, Levi J, et al. Is chemotherapy worthwhile in advanced NSCLC ? A prospective randomized trial. *Br J Cancer* 1990; 61: 608-611.
53. Grilli R, Oxman A, Jullian J, et al. Chemotherapy for advanced NSCLC: How much benefit is enough ? *J Clin Oncol* 1993;11: 1866-1872,.
54. Marino P: Chemotherapy vs supportive care in advanced NSCLC. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994; 106: 861-865.
55. Souquet P, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced NSCLC: A meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
56. Ernster VL, Mustacchi P, Osann KE: Epidemiology of lung cancer. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2th Edition (Ed: Murray JF, Nadel JA) USA, WB. Saunders Company. 1994, 1504-27.
57. ASCO Special Article: Clinical Practise Guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(18): 2996-3018.
58. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in tehe United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.
59. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 745-757.

60. Barış Y.İ. Asbestos and erionite related chest diseases. 1st ed. Ankara. Semih Ofset, 1987: 36-39.
61. Lee AM, Fraumeni JF Jr. Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42: 1045-1052.
62. Ott MG, Holder BB, Gordon HL. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health* 1974; 29: 250-255.
63. Pinto SS, Henderson V, Enterline PE. Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health* 1978; 33: 325-331.
64. Alderson MR, Rattan NS, Bidstrup L. Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br J Ind Med* 1981; 38: 260-264.
65. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC. *N Eng J Med* 2002; 346(2): 92-98.
66. Taylor FH. The relationship of mortality and duration of employment as reflected by a cohort of chromate workers. *Am J Public Health* 1966; 56: 218-229.
67. Doll R. Cancer of the lung and nose in nickel workers. *Br J Ind Med* 1958; 15: 217-223.
68. Kreyberg L. Lung cancer in workers in a nickel refinery *Br J Ind Med* 1978; 35: 109-116.
69. Pedersen E, Hogetveit AC, Andersen A. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1973; 12: 32-41.
70. Camps C., et al., Second-line docetaxel administered every 3 weeks versus weekly in advanced NSCLC: A Spanish Lung Cancer Group (SLCG) phase III trial. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:625.
71. Schottenfeld D: Epidemiology of lung cancer. In Pass HI, Mitchell HB, Johnson DH, et al (eds): *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp.305-321.
72. Islam SS, Schottenfeld D: Declining FEV₁ and chronic productive cough in cigarette smokers: A 25-year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 289-298.

73. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-507.
74. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 512-518.
75. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al. *Cancer statistics review, 1973-1988*. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1991.
76. Bach PB, Cramer LD, Warren JL, et al. Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1198-1205.
77. Greenwald HP, Polissar NL, Borgatta EF, et al. Social factors, treatment, and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Am J Public Health* 1998; 88: 1681-1684.
78. Koo LC, Ho JHC. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. *Int J Epidemiol* 1990; 19 (suppl 1): 514-523.
79. Michaela K, Michael G, et al. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003; 32: 263-271
80. Van Meerbeek J et al. A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 308a.
81. Sandler AB, Ansari R, Mc Clean J, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of gemcitabine plus cisplatin in NSCLC. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 357.
82. Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, Hacking DJ. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 375.
83. Anton A, Fernandez DN, Laribba GJL, et al. Phase II trial assessing the combination of gemcitabine and cisplatin in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 1998; 22: 139-48.
84. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 1-15.

85. Broman K, Pohlaben H, Jahn I, et al. Aggregation of lung cancer in families: Results from a population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 497-505.
86. Srivastava S, Kramer BS. Genetics of lung cancer: Implications for early detection and prevention. *Cancer Treat Res* 1995; 72: 91-110.
87. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*. Berlin, Germany, Springer, 1999.
88. Auerbach O, Frasca JM, Parks VR, et al. A Comparison of World Health Organization (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. *Cancer* 1982; 50: 2079-2088.
89. Churg A. The fine structure of large cell undifferentiated carcinoma of the lung. Evidence for its relation to squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. *Hum Pathol* 1978; 9: 143-156.
90. Horie A, Ohta M. Ultrastructural features of large cell carcinoma of the lung with reference to the prognosis of patients *Hum Pathol* 1981; 12: 423-432.
91. McDowell EM, Trump BF. Pulmonary small cell carcinoma showing tripartite differentiation in individual cells. *Hum Pathol* 1981; 12: 286-294.
92. Mooi WJ, Dingemans KP, Wagenaar SS, et al. Ultrastructural heterogeneity of lung carcinomas: Representativity of samples for electron microscopy in tumor classification, *Hum Pathol* 1990; 21: 1227-1234.
93. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, et al. Lung cancer heterogeneity: A blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 569-579.
94. Comella P., Gemcitabine+Cisplatin combinations in advanced NSCLC. *Anticancer Drugs* 2000; 11(supp 1): 23-7.
95. Cappuzzo F, Lima CM, Sherman CA, Green MR. Advances in the treatment of inoperable NSCLC: gemcitabine doublets a promising alternative. *Oncology* 2000; 14(supp 4): 7-14.

96. Huisman C, Giaccone G, van Groeningen CJ, Sutedja G, Postmus PE, Smit EF .
Combination of gemcitabine and cisplatin for advanced NSCLC: a phase II
study with emphasis on scheduling. *Lung Cancer* 2001; 33: 267-75.
97. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. The American Thoracic
Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*
1997; 156: 320-332.
98. N.-S. Lee, J.-H. Byun,S.-B. Bae, et al. Phase II trial of gemcitabine and cisplatin
as first-line treatment of advanced NSCLC. *ASCO 2005 Annual Meeting*
,7326.
99. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J-Y, et al. Randomized study of
vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine. *J*
Clin Oncol 1994;12: 360-367.
100. Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. *Thorax* 1973; 28:
354-366.
101. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing
cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced NSCLC:
A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16: 2459-2465.
102. Byrd RB, Miller WE, Carr DT, et al. The roentgenographic appearance of
squamous cell carcinoma of the bronchus. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 327-332.
103. 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 NSCLC: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:
3210-3218.
104. Fosella F, Pereira JR, von Pawel J,et al. Randomized,multinational,phase III
study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin
for advanced NSCLC. TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016-24.
105. Scagliotti G, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing
three platinum based doublets in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2002; 20:
4285-91.
106. Page NC, Read WL, Tierney RM, et al. The epidemiology of small cell lung
cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:305a.

107. 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 NSCLC: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2003; 39:179-189.
108. Teng Xiao-Yu, Zhou Ning-Ning, Su Yi-Shun et al. Comparison of Cisplatin Combined with Gemcitabine versus Cisplatin Combined with Vinorelbine Regimen for Treatment of Patients with Advanced NSCLC. *Chinesse Journal of Cancer*, 2003; 22(4): 404-406.
109. Bayız H, et al., İleri evre KHDAK'de Vinorelbin-Sisplatin Kemoterapisi. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 174-177.
110. Ermiş H, Yıldırım Z. İleri evre KHDAK'de Vinorelbin-Sisplatin ve Dosetaksel-Sisplatin kemoterapilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. *Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi, Bildiri Kitabı* 168.
111. Öztop İ, Yavuzşen T, Tekiş D, et al. İleri evre KHDAK'de Sisplatin/Gemcitabin Kemoterapisinin Etkinliği. *Toraks Dergisi* 2002; 3(3): 273-278.
112. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin vs mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced NSCLC: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-3530.
113. Cardenal F, Paz Lopez-Cabrerizo M, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin vs etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-18.
114. Bragg DG. Imaging in primary lung cancer: the role of detection, staging and follow-up. *Semin Ultrasound CT MRI* 1989; 10: 453-466.
115. Lee JJ, Lin RLM, Chen CH, et al. Clinical manifestations of bronchogenic carcinoma. *J Formos Med Assoc* 1992; 91: 146-150.
116. Cohen S, Hossain SA: Primary carcinoma of the lung: A review of 417 histologically proved cases. *Dis Chest* 1966; 49: 67-73.
117. Le Roux BT: Bronchial carcinoma. *Thorax* 1968; 23: 136-141.

118. Boucot K, Cooper DA, Weiss W. The Philadelphia pulmonary neoplasm research project: An interim report. *Ann Intern Med* 1961; 54: 363-368.
119. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 273-279.
120. Selby HM, Luomanen R, Sherman RS. The x-ray appearance of oat-cell cancer of the lung. *Radiology* 1963; 81: 817-822.
121. Erkan ML, Findik S, Kandemir B, et al. The Prevalence of Clubbing In Different Types of Lung Cancer. *Ann Saudi Med* 2002; 22(5-6): 295-296.
122. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2000; 21: 95-106.
123. Newel RR, Garneau R. The threshold visibility of pulmonary shadows. *Radiology* 1951; 56: 409-413.
124. Kundel HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology* 1981; 139: 25-29.
125. Emerson GL, Emerson MS, Sherwood CE. The natural history of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1959; 37: 291-295.
126. Byrd RB, Miller WE, Carr DT, et al. The roentgenographic appearance of small cell carcinoma of the bronchus. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 337-340.
127. Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996; 110: 1474-1479.
128. Lehar TJ, Carr DT, Miller WE, et al. Roentgenographic appearance of bronchogenic adenocarcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 245-249.
129. Byrd RB, Miller WE, Carr DT, et al. The roentgenographic appearance of large cell carcinoma of the bronchus. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 333-337.
130. Byrd RB, Carr DT, Miller WE, et al. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as relation to histological cell type. *Thorax* 1969; 24: 573-578.
131. Gefter WB. Magnetic resonance imaging in the evaluation of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25:73-84.

132. Oswald NC, Hinson FW, Canti G, et al. The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. *Thorax* 1971; 26: 623-624.
133. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer: Summary of Published Evidence. *Chest* 2003 (supp); 123: 115-129.
134. Ng AB, Horak GC. Factors significant in the diagnostic accuracy of lung cytology in bronchial washings and sputum samples. *Acta Cytol* 1983; 27:397-402.
135. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, et al. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells. A new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1685-1693.
136. Buirski G, Calverley PMA, Douglas NJ, et al. Bronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorax* 1981; 36: 508-511.
137. Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, et al. Fiberoptic bronchoscopy: effect of experience of operator on diagnostic yield of bronchial biopsy in bronchial carcinoma. *Br J Dis Chest* 1982; 76:397-399.
138. Lucidarme O, Howarth N, Finet JF, et al. Intrapulmonary lesions: Percutaneous automated biopsy with a detachable, 18-gauge, coaxial cutting needle. *Radiology* 1998; 207: 759-765.
139. Gleeson F, Lomas DJ, Flower CDER, et al. Powered cutting needle biopsy of the pleura and chest wall. *Radiology* 1990; 41: 199-200
140. Scott EM, Marshall TJ, Flower CDR, et al. Diffuse pleural thickening: Percutaneous CT-guided cutting needle biopsy. *Radiology* 1995; 194: 867-870.
141. Saito Y, Nagamoto Y, Ota S, et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 401-407.
142. Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, et al. Roentgenographically occult lung cancer: Ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 373-380.
143. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 15-19.

144. Van Boxem T, Venmans B, Schramel F, et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 1998; 11: 169-172.
145. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, et al. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120: 26-31.
146. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, et al. Nd-YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients, *J Bronchology* 1994; 1: 105-111.
147. Kato H, Okunata T, Shimatani H. Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 235-238.
148. Kato H. Photodynamic therapy for lung cancer: a review of 19 years' experience. *J Photochem Photobiol B* 1998; 42: 96-99.
149. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440-447.
150. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
151. Kirsch MM, Prior M, Gago O, et al. The effect of histologic cell type on the prognosis of patients with bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1972; 13: 303-310.
152. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 836-841.
153. Weksler B, Bains M, Burt M, et al. Resection of lung cancer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 500-501.
154. van Velzen E, Snijder RJ, de la Riviere AB, et al. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2N1M0 non-small-cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1436-1440.
155. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: Evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-9.

156. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1994; 107:19-27
157. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198: 386-97.
158. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Analysis of the literature. *Lung Cancer* 1998; 19: 3-13.
159. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, et al. Carcinoma of the lung: evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 504-512.
160. Urschel JD, Urschel DM, Adderson TM, et al. Prognostic implications of pulmonary satellite nodules: are the 1997 staging revisions appropriate? *Lung Cancer* 1998; 21: 83-87.
161. Socinski MA. Chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; 307-325.
162. American Cancer Society. *Cancer facts and figures, 1999*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1999.
163. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, et al. *Trends in cancer incidence and mortality*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1993
164. Stewart AK, Bland KI, McGinnis LS Jr, et al. Clinical highlights from the National Cancer Data Base: 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 171-183.
165. Roy S., The novel and effective nonplatinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced NSCLC. Potential for decreased toxicity and combination with biologic therapy *Cancer* 1995; 2: 340-353 .
166. WHO. *Handbook for reporting results of cancer treatment*. WHO Offset publication No.48. Geneva. 1979; 745.

167. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of Cancer treatment. *Cancer* 1981 47: 207-214.
168. Bonomi P, Kim KM, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced NSCLC patients treated with two dose level of paclitaxel combined with cisplatin vs etoposide with cisplatin: results of an ECOG trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623-631.
169. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin vs a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-3399.
170. Perng R-P, Chen Y-M, Ming-Liu J, et al. Gemcitabine vs the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable NSCLC in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2097-2102.
171. Monegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al. Single-agent gemcitabine vs cisplatin-etoposide: early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic NSCLC. *Ann Oncol* 1997; 8: 525-529.
172. T. Le Chevalier, G. Scagliotti, R. Natale, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced NSCLC: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47: 69-80.
173. Langer F, Helsenberg K, Schuttle WH, et al. Gemcitabine in the the first line therapy of advanced and metastatic NSCLC: a review of the results of phase III studies. *Oncologie*. 2005 ; Mar 28: Suppl 1:1-28.
174. Masuda N, Fukuoka M, Negoro S, et al. Randomized trial comparing cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-11) vs CDDP and vindesine (VDS) vs CPT-11 alone advanced NSCLC, a multicenter phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:492a.
175. Niho S, Nagao K, Nishiwaki Y, et al.,Randomized multicenter phase III trial of irinotecan (CPT-11) and cisplatin(CDDP) vs CDDP and vindesine (VDS) in patients with advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:492a.

176. Fukuoka M, Nagao K, Ohashi Y, et al. Impact of irinotecan (CPT-11) and cisplatin (CDDP) on survival in previously untreated metastatic NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 495a.
177. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced NSCLC: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1734-1742.
178. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA, et al. Third generation chemotherapy regimens (3GR) improve survival over second generation regimens (2GR) in stage IIIB/IV NSCLC: a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 306a.
179. Socinski MA. Chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based guidelines. Chest* 123; 1 (suppl), Jan 2003, page 226s-243s.
180. Mok TS, Lam KC, Lee C, et al. Phase II randomized study comparing the toxicity profile of gemcitabine plus cisplatin with gemcitabine plus oral etoposide in treatment of advanced NSCLC. *Oncology*.2005; 68(4-6): 485-92.
181. Pujol JL, Breton SL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic NSCLC: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005 Apr;16(4): 602-10.
182. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced NSCLC: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 1; 23(13); 2882-3.
183. Gaafar RM, Hamza R, Khaled HM, et al., Gemcitabine and Cisplatin in the treatment of advanced NSCLC: national cancer institute cairo experience. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2004 Mar; 16(1): 1-7.
184. Martoni A, Marino A, Sperandi F, et al. Multicentre randomized phase III study comparing the same dose shedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced NSCLC. *Eur J Cancer*. 2005 Jan; 41(1): 81-92.

185. Zhang L, Zhang N, Li F, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus vinorelbine in treatment of advanced NSCLC. *Ai Zheng*. 2004 Nov; 23(11 Suppl): 1455-8.(abstract).
186. Göksel T, Hatipoğlu ON, Öztürk C, et al. A prospective, multicentre clinical trial comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus etoposide in patients with locally advanced and metastatic NSCLC. *Respirology* 2005; 10: 456-463.
187. Bischoff HG, Hamann M, Stynes G, et al. Comparative costs of gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin, and vinorelbine/cisplatin in the treatment of NSCLC in Germany. *ISPOR 7th Annual European Congress-Hamburg, Germany-October 2004*.