

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MEME KANSERİNDE VE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ  
DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ AKSAMASININ PROGNOZA ETKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Esra KOÇ**

**Trabzon-2015**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MEME KANSERİNDE VE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ  
DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ AKSAMASININ PROGNOZA ETKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Esra KOÇ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Halil KAVGACI**

**Trabzon-2015**

*İTHAF*

*Biricik yeğenim Çınar Alp YEŞİLTOPRAK'a ithafen*

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yapım ve yazımının her aşamasında benden yardım desteğini esirgemeyen tez danışmanım aynı zamanda uzmanlık eğitimim süresince de bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocam iç hastalıkları anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Halil KAVGACI ya,

Eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan değerli uzman abi ve ablalarıma; birbirimize saygı, sevgi ve yardımlarımızı hiçbir zaman esirgemediğimiz çalıştığım bütün hemşire hanımlar ve yardımcı sağlık personellerine;

Yoğun çalışma günlerinde güler yüzlü tavırlarıyla her zaman bana destek olan İç Hastalıkları poliklinik, servis ve Kemoterapi Ünitesi sekreterlerine,

Asistanlık eğitim süreci boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, onlarca hüznü ve mutlu anıları paylaştığım, ayrılmayı hiç istemediğim birbirinden değerli asistan ve intern dr arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde bana her koşulda destek olan annem, babam, ablam ve abime teşekkür ederim.

Dr. Esra KOÇ

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR   | iii  |
| İÇİNDEKİLER.   | iv   |
| TABLolar LİSTESİ                                       | vi   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ                                       | vii  |
| KISALTMALAR LİSTESİ                                    | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                                      | 2    |
| 2.1. Epidemiyoloji                                     | 2    |
| 2.2. Histolojik sınıflama                              | 3    |
| 2.2.1. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması | 4    |
| 2.2.2. Meme Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması    | 4    |
| 2.3. Evreleme  | 5    |
| 2.3.1. Akciğer Kanserinde Evreleme                     | 5    |
| 2.3.2. Meme Kanserinde Evreleme                        | 6    |
| 2.4. Tedavi  | 11   |
| 2.4.1. KHDAK Tedavisi                                  | 11   |
| 2.4.1.1. Cerrahi Metastazektomi                        | 11   |
| 2.4.1.2. Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavi           | 11   |
| 2.4.1.3. EGFR Mutasyonu Pozitif Hastalar               | 12   |
| 2.4.1.4. ALK-EML4 Füzyon Onkogeni Pozitif Hastalar     | 12   |
| 2.4.1.5. Metastatik Hastalıkta Kemoterapi              | 12   |
| 2.4.1.6. Hedefe Yönelik Tedaviler                      | 13   |
| 2.4.1.7. İdame Tedavisi                                | 14   |
| 2.4.1.8. İkinci Seri Tedavi                            | 14   |
| 2.4.1.8.1. Kemoterapi                                  | 15   |

|  |    |
|--|----|
|  | v  |
| 2.4.1.8.2. Palyatif Tedavi               | 15 |
| 2.4.2. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi | 16 |
| 2.4.2.1. Kemoterapotik Ajanlar           | 16 |
| 2.4.2.2. Biyolojik Ajanlar               | 19 |
| 3. MATERYAL METOD                        | 20 |
| 4. BULGULAR                              | 22 |
| 4.1. Meme Kanserinde Bulgular            | 22 |
| 4.2. KHDAK'de Bulgular                   | 29 |
| 5. TARTIŞMA                              | 33 |
| 6. ÖZET                                  | 37 |
| 7. ABSTRACT                              | 39 |
| 8. KAYNAKLAR                             | 41 |

**TABLolar LİSTESİ**

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1. Akciğer kanseri histolojik sınıflaması                                | 4  |
| Tablo 2. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması                            | 4  |
| Tablo 3. Akciğer kanserinde Evreleme   | 6  |
| Tablo 4. Meme kanserinde Primer Tümör evrelemesi                               | 7  |
| Tablo 5. Meme kanserinde bölgesel lenf noduevrelemesi                          | 7  |
| Tablo 6. Meme kanserinde patolojik lenf noduevrelemesi                         | 8  |
| Tablo 7. Meme kanserinde uzak metastaz evrelemesi                              | 9  |
| Tablo 8. Meme kanserinde TNM sistemine göre evreleme                           | 10 |
| Tablo 9. Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kemoterapotik ajanlar     | 18 |
| Tablo 10. Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kombinasyon semaları     | 19 |
| Tablo 11. ECOG Performans durumu   | 21 |
| Tablo 12. Metastatik meme kanserli hastaların özellikleri                      | 22 |
| Tablo 13. Metastatik meme kanserli hastaların progresyonsuz sağkalım sonuçları | 26 |
| Tablo 14. Metastatik meme kanserli hastaların genel sağkalım bulguları         | 29 |
| Tablo 15. Metastatik KHDak'li hastaların özellikleri                           | 29 |
| Tablo 16. Metastatik KHDak'li hastaların progresyonsuz sağkalım sonuçları      | 31 |
| Tablo 17. Metastatik KHDak'li hastaların genel sağkalım bulguları              | 32 |

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Şekil 1.  | Metastatik meme kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım  | 23 |
| Şekil 2.  | Tedavi süresiyle progresyonsuz sağkalım ilişkisi            | 24 |
| Şekil 3.  | Adjuvan tedavi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalım    | 24 |
| Şekil 4.  | Opere olma durumuyla progresyonsuz sağkalım ilişkisi        | 25 |
| Şekil 5.  | RT alma durumuna göre progresyonsuz sağkalım                | 25 |
| Şekil 6.  | Metastatik meme kanserli hastalarda ortalama genel sağkalım | 26 |
| Şekil 7.  | Tedavi sürelerine göre genel sağkalım                       | 27 |
| Şekil 8.  | Adjuvan KT alma durumuna göre genel sağkalım                | 27 |
| Şekil 9.  | Opere olma durumuna göre genel sağkalım                     | 28 |
| Şekil 10. | RT alma durumuna göre genel sağkalım                        | 28 |
| Şekil 11. | KHDAK'li hastalarda progresyonsuz sağkalım                  | 30 |
| Şekil 12. | Tedavi sürelerine göre progresyonsuz sağkalım               | 30 |
| Şekil 13. | KHDAK'de genel sağkalım                                     | 31 |
| Şekil 14. | Tedavi sürelerine göre genel sağkalım                       | 32 |



**KISALTMALAR LİSTESİ**

|        |  |
|--------|--|
| AC     | : Doksorubisin / Siklofosfamid               |
| AI     | : Aromataz İnhibitoru                        |
| ALK    | : Anaplasticlymphomakinase                   |
| ASCO   | : American Society of Clinical Oncology      |
| AT     | : Doksorubisin/Paklitaksel                   |
| BT     | : Bilgisayarlı Tomografi                     |
| CAF    | : Siklofosfamid/Doksorubisin/Fluorourasil    |
| CMF    | : Siklofosfamid/Metotreksat/Fluorourasil     |
| DCIS   | : Duktal Carcinoma InSitu                    |
| DNA    | : Deoksiribonukleik Asit                     |
| EBUS   | : Endobronşial Ultrasonografi                |
| EC     | : Epirubisin/Siklofosfamid                   |
| EGFR   | : Epidermal Growth Faktör Reseptörü          |
| EGFR-1 | : Epidermal Growth Faktör Reseptör-1         |
| ER     | : Estrojen Reseptörü                         |
| ESMO   | : European Society of Medical Oncology       |
| EUS    | : Endoskopik Ultrasonografi                  |
| FAD    | : U.S. Food and Drug Administration          |
| FEC    | : Fluorourasil/Epirubisin/Siklofosfamid      |
| HER-2  | : Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2   |
| IDC    | : İnfiltratif Duktal Karsinom                |
| KHAK   | : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri              |
| KHDAK  | : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri         |
| KT     | : Kemoterapi                                 |
| LCIS   | : Lobuler Karsinoma in Situ.                 |
| MMK    | : Metastatik Meme Kanseri                    |
| MORE   | : Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation |

|       |   |
|-------|---|
| MRG   | : Manyetik Rezonans Goruntuleme             |
| MRI   | : Manyetik Rezonance Imaging                |
| NCCN  | : National Cancer Comprehensive Network     |
| NSCLC | : Non-Small Cell Lung Cancer                |
| PR    | : Progesteron Reseptoru                     |
| PTHrp | : Paratiroid Hormon Salgılatıcı Peptid      |
| RT    | : Radyoterapi                               |
| SERMs | : Selektif Oestrojen Reseptor Modulatorleri |
| TKI   | : Tirozin kinaz inhibitörleri               |
| TNM   | : Tumor Nod Metastaz                        |
| VATS  | : Video Assisted Thoracic Surgery           |
| VEGF  | : Vasküler Endothelial Growth Factor        |
| VKI   | : Vücut Kitle İndeksi                       |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm sebebidir (1). Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan ve en sık ikinci ölüm sebebi olan kanserdir (2). Ayrıca her sekiz kadından biri yaşamı boyunca meme kanseri gelişme riskine sahiptir (3).

Akciğer kanseri ise hem erkek hem de kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı (KHDAK) akciğer kanseri olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu iki grup tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'ini teşkil ederler. Geri kalan %5'lik oran akciğerden kaynaklanan diğer tümörlerdir. KHDAK tüm olguların %60-85'ini oluşturur.

Dünya genelinde 2012 yılında yaklaşık 1.8 milyon hastada akciğer kanseri belirlenmiş ve 1.6 milyon ölümden sorumlu tutulmuştur(4). Amerika'da yaklaşık yıllık 225.000 yeni akciğer kanseri vakası ve 160.000 üzerinde ölüm beklenmektedir(5).

Erken evredeki KHDAK'li olgularda primer tedavi cerrahi iken, lokal ileri evrede (evre III) kemo-radyoterapidir. Seçilmiş olgularda neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Metastatik evredeki olgularda ise tedavi sistemik tedaviler ve palyatif amaçlı radyoterapidir.

Evre 4 KHDAK ve metastatik meme kanserinde tedavinin ana unsurunu kemoterapi oluşturmaktadır. Kemoterapinin başlıca myelosupresif yan etkileri nedeniyle tedavi gecikmeleri olmaktadır. Tedavi gecikmelerinde hematolojik büyüme faktörü yapılmasında fikir birliği yoktur. Büyüme faktörlerinin kullanımı veya kan değerlerinin tümör büyümesi üzerine potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle ,spontan kan değerlerinin normal düzeylerine gelmesinin beklenmesi, kemoterapi doz yoğunluğunu düşürdüğü için tartışmalıdır.

Biz bu çalışmamızda büyüme faktörleri kullanılmadan doz yoğunluğu düşüşünü baz alarak yapılan uygulamanın etkilerini görmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

#### 2.1.1. Meme Kanseri

Kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve 15-49 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Dünya genelinde 2008 yılında kadınlarda yeni kanser vakalarının % 23'ü (1,38 milyon) meme kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin % 14'ünden (458.400) meme kanseri sorumludur (6).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınlarda 2013 yılı içinde tanı konulan yeni kanser vakalarının yaklaşık % 29'unu (yaklaşık 233 000 kişi) meme kanseri vakalarının oluşturması beklenmektedir (7). Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde 2012 yılında kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yaklaşık 88 000 ölüm (% 16) ile meme kanseri olması beklenmektedir (8).

Türkiye'de yapılan bir insidans çalışmasında meme kanseri, 2005 yılında tüm kanserler içinde dördüncü sıradadır (100 000'de 17,96) ve kadınlar arasında en sık görülen (% 36,4) kanser olarak saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada ise 2006 yılında kadınlar arasında yine en sık görülen kanser olarak meme kanseri (% 23,3) saptanmıştır (10).

#### 2.1.2. Akciğer Kanseri

20. yüzyılın başlangıcında nadir görülen bir hastalık iken, 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artarak günümüzde kadın ve erkekte en sık görülen kanserlerden biri olmuştur (11).

Akciğer kanseri insidansı, kadınlarda 1960 yılında 6/100000 iken, 1990 yılında bu oran > 40/100000 olarak bildirilmiştir (12). 2000 yılında, dünyada tanı koyulan akciğer

kanserli olgu sayısının 1.2 milyon olduğu ve akciğer kanserli olguların tüm kanserli olguların %12.3'ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (13).

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın ve erkekte en sık görülen ikinci kanserdir (14). Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda sıklık açısından 7. sıradadır (15).

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %31'i, kadınlar da ise %25'i akciğer kanserine bağlıdır. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı kolon, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır (16).

## **2.2. Histolojik Sınıflandırma**

### **2.2.1. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması:**

Akciğer kanseri, temel olarak KHAK ve KHDAK olarak iki gruba ayrılır. Vakaların %80-85'i KHDAK'dır. KHDAK'nin de kendi içinde alt tipleri vardır. Bunlardan en sık görülenleri skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur (16).

KHAK ve KHDAK'nin evreleme ve tedavisi birbirinden farklıdır. KHDAK'nde TNM evreleme sistemi kullanılır. Evrelere göre tedavi modaliteleri de değişir. Erken evrelerde (evre I-II) cerrahi, lokal ileri evrede (evre-III) kemoradyoterapi veya seçilmiş olgularda cerrahi, metastatik aşamada (evre-IV) ise sistemik kemoterapi ve palyatif radyoterapi KHDAK'nin günümüzdeki tedavi prensiplerini oluşturur (17).

KHAK ise TNM sistemi ile evrelendirilebilse de, pratikte akciğere sınırlı evre ve yaygın evre olarak iki evrede incelenir. KHAK'nin tedavisinde çok erken evre ve tesadüfen saptanan hastalık dışında cerrahi genellikle yer almaz (18).

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. Primer akciğer kanseri 4 major tipe ayrılır (16):

**Tablo 1.** Akciğerkanserini histolojik sınıflaması

|  |
|--|
| Adenokarsinom (bronkoalveolar karsinomu da içeren) %38 |
| Skvamöz hücreli karsinom %20                           |
| Küçük hücreli karsinom %13                             |
| Diğer küçük hücreli dışı tipler %18                    |
| Diğer (nöroendokrin vb.) %6.                           |

### 2.2.2. Meme Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması

Meme kanseri heterojen bir hastalık olduğu için prognozu belirlemek ve tedavi planlaması yapmak için histopatolojik sınıflama yapılması gerekmektedir. İnvaziv meme kanserinin sınıflaması, kanserin ışık mikroskopisindeki morfolojik görünümü esas alınarak yapılmaktadır (19). En sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasıdır (Tablo 1), (20).

**Tablo 2.** Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması (WHO Classification of Tumours of the Breast 2012'den alınmıştır)

| <b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>                            |
|--|
| Mikroinvaziv Karsinom                                |
| <b>İnvaziv Meme Karsinomu</b>                        |
| İnvaziv karsinom, özel tipi olmayan                  |
| İnvaziv lobüler karsinom                             |
| Tübüler karsinom                                     |
| Kribriform karsinom                                  |
| Müsinöz karsinom                                     |
| Medüller özellik gösteren karsinom                   |
| Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom            |
| Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom |
| İnvaziv mikropapiller karsinom                       |
| Metaplastik karsinom, özel tipi olmayan              |
| Nadir görülenler                                     |
| Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom            |
| Sekretuar karsinom                                   |
| İnvaziv papiller karsinom                            |
| Asinik hücreli karsinom                              |
| Mukoepidermoid karsinom                              |
| Polimorfoz karsinom                                  |
| Onkositik karsinom                                   |
| Lipid-rich karsinom                                  |
| Glukojen-rich berrak hücreli karsinom                |
| Sebaseöz karsinom                                    |
| Tükrük bezi/deri adneksal tip tümörler               |

## 2.3. Evreleme

### 2.3.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanserinin tanıyı takiben uygun bir şekilde evrelendirilmesi, tedavi yönteminin seçilmesi ve prognoz açısından önemlidir. KHDAK'nin evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde T primer tümörü, N bölgesel lenf bezlerini ve M uzak metastazı tanımlar. En son yenilenen ve Ocak 2010'dan itibaren kullanılmaya başlanan 7. TNM evreleme sistemine göre; T1 ve T2 tümörler tümör boyutuna göre kendi içinde T1a-T1b ve T2a-T2b olarak ikiye ayrılmış, aynı lobda lokalize ayrı tümör nodülleri T4 yerine T3 olarak değişmiş, farklı lob fakat aynı akciğerdeki tümör nodülleri M1 yerine T4 olarak değiştirilmiş ve malign plevral ve perikardiyal efüzyonlar ve malgin plevral nodüller T4 yerine M1 olarak sınıflandırılmıştır (21).

**T0:** Primer tümör belirtisi yok

**Tis:** Karsinoma in situ

**T1:** En geniş çapı  $< 3$  cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkopik olarak lop bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.

**T1a:** Tümör boyutu  $< 2$  cm

**T1b:** Tümör boyutu  $> 2$  cm  $< 3$  cm

**T2:** Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması:

- Tümör boyutu 3 cm ile 7 cm arası,
- Ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık  $> 2$  cm,
- Visseral plevra invazyonu
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olmuş tümör.

**T2a:** Tümör boyutu  $> 3$  cm ve  $< 5$  cm

**T2b:** Tümör boyutu  $> 5$  cm ve  $< 7$  cm

**T3:** Tümör boyutu  $> 7$  cm ve/veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyagrafma, mediastinal plevra, perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2cm den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronstaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör

**T4:** Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakeaözofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör; veya tümörle aynı lob içinde satelit tümör nodül ve nodülleri

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1:** Aynı taraf peribronsiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner nodların tutulması

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

**N3:** Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf nodu tutulumu.

**M0:** Uzak metastaz yok.

**M1a:** Malign plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, plevral nodüller ya da karşı akciğerde metastatik nodüller.

**M2b:** Uzak metastaz varlığı.

**Tablo 3.** KHDAK Evreleme

|           |   |
|-----------|---|
| EVRE 0    | : Tis NOMO                                |
| EVRE IA   | : T1a-b N0M0                              |
| EVRE IB   | : T2N0M0                                  |
| EVRE IIA  | : T1a-2a N1M0 ya da T2bN0M0               |
| EVRE IIB  | : T2b N1M0 ya da T3N0M0                   |
| EVRE IIIA | : T3N1M0 ya da T1a-3N2M0 ya da T4 N0-1 M0 |
| EVRE IIIB | : T4N2M0 ya da T1a N3M0                   |
| EVRE IV   | : Herhangi T Herhangi N ve M1             |

Yeni evreleme sistemine göre T2b N0 M0 evre 1b yerine 2A; T2a N1 M0 evre 2B yerine 2A ve T4 N0-1 M0 evre 3B yerine 3A olmuştur (22-23).

### 2.3.2. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde en sık kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. TNM sisteminde; T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil eder. American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını güncellemektedir. Mevcut sistem 2010 yılında AJCC tarafından güncellenmiştir (Tablo 4-7), (24).



**Tablo 4.** Primer Tümör (T) (AJCC Cancer Staging Manual 7th'dan alınmıştır)

|             |  |
|-------------|--|
| TX          | : Primer tümör değerlendirilemez.  |
| T0          | : Primer tümör kanıtı yok  |
| Tis         | : Karsinoma in situ  |
| Tis         | : DCIS   |
| Tis         | : LCIS   |
| Tis (Paget) | : Meme başının Paget hastalığı (Meme parankiminde İnvaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) ile ilişkisi yok). Paget hastalığı var olmasına rağmen, Paget hastalığı ile ilişkili meme parankiminin karsinomları parankimal hastalığın karakteristikleri ve boyutuna dayandırılarak sınıflandırılır. |
| T1          | : En büyük boyutu $\leq 20$ mm   |
| T1mi        | : Tümör en büyük boyutu $\leq 1$ mm  |
| T1a         | : Tümör en büyük boyutu $> 1$ mm ancak $\leq 5$ mm   |
| T1b         | : Tümör en büyük boyutu $> 5$ mm ancak $\leq 10$ mm  |
| T1c         | : Tümör en büyük boyutu $> 10$ mm ancak $\leq 20$ mm   |
| T2          | : En büyük boyutu $> 20$ mm ancak $\leq 50$ mm   |
| T3          | : En büyük boyutu $> 50$ mm  |
| T4          | : Göğüs duvarı ve/veya cilde (ülserasyon veya deri nodülleri) doğrudan uzantısı olan herhangi bir boyutta tümör (Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilemez).   |
| T4a         | : Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım.  |
| T4b         | : Ülserasyon ve/veya aynı memede satellit nodüller ve/veya inflamatuvar karsinom kriterlerine uymayan deride ödem (peau d'orange dahil)  |
| T4c         | : T4a ve T4b   |
| T4d         | : İnflamatuvar karsinom  |

**Tablo 5.** Bölgesel LN (N) (AJCC Cancer Staging Manual 7th'dan alınmıştır)

|               |  |
|---------------|--|
| Klinik olarak | :  |
| Nx            | : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (Örneğin daha önce çıkarılmış)   |
| N0            | : Bölgesel lenf nodu metastazı yok.  |
| N1            | : Hareketli, aynı taraf seviye I, II ALN (lar) metastazı   |
| N2            | : Klinik olarak sabit veya etraf dokulara yapışık aynı taraf level I, II ALN ların da metastaz; veya klinik belirgin lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf İMLN larda metastaz.   |
| N2a           | : Birbirlerine veya diğer yapılara yapışık olan aynı taraf seviye I, II ALN ların da metastaz.   |
| N2b           | : Klinik belirgin level I, II ALN metastazı kanıtı yokluğunda klinik olarak tespit edilmiş sadece aynı taraf İMLN larında metastaz.  |
| N3            | : Seviye I, II ALN tutulumu olan veya olmayan aynı taraf İKLN (lar) da (seviye III aksiller) metastaz; veya klinik belirgin seviye I, II ALN metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf İMLN (lar) metastazı; veya aksiler ya da İMLN tutulumu olan ya da olmayan aynı taraf SKLN (lar) da metastaz. |
| N3a           | : Aynı taraf İKLN (lar) metastazı.   |
| N3b           | : Aynı taraf İMLN (lar) ve ALN (lar) metastazı.  |
| N3c           | : Aynı taraf SKLN (lar) metastazı.   |

**Tablo 6.** Patolojik LN (pN)2 (AJCC Cancer Staging Manual 7th'dan alınmıştır)

|             |  |
|-------------|--|
| Pnx         | : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez  |
| pN0         | : Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yok [Not: ITC, 0,2 mm den büyük olmayan küçük hücre kümeleri, ya da tek bir tümör hücreleri, ya da tek bir histolojik kesitte 200 den az bir hücre kümesi olarak tanımlanır. ITC leri rutin histoloji veya İHK metodlarla tespit edilebilir. Sadece ITC leri içeren nodlar, N sınıflandırmasına göre pozitif nod olarak değerlendirilmezler, fakat toplam nod sayısına dahil edilmelidirler). |
| pN0 (i-)    | : Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK negatif.   |
| pN0 (i +)   | : Bölgesel lenf nodu (lar) da 0.2 mm den büyük olmayan malign hücreler (ITC dahil H&E veya İHK ile saptanılır)   |
| pN0 (mol-)  | : Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)  |
| pN0 (mol +) | : Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ama histolojik ya da İHK ile tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok.  |
| pN1         | : Mikrometastaz; veya 1-3 ALN da metastaz; ve/veya klinik olarak tespit3 edilemeyen ancak SLNB ile saptanılan İMLN (lar) da metastaz   |
| pN1mi       | : Mikrometastaz (>0.2 mm ve/veya 200 den daha fazla hücreler, ama hiçbiri > 2.0 mm değil)  |
| pN1a        | : 1-3 ALN metastazı, en az bir metastaz >2.0 mm  |
| pN1b        | : Klinik olarak tespit3 edilemeyen ancak SLNB ile ortaya çıkarılan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN ların da metastaz   |
| pN1c        | : 1-3 ALN metastazı ve klinik olarak saptanılmayan ancak SLNB ile ortaya konulan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN lar da metastaz.  |
| pN2         | : 4-9 ALN da metastaz; veya ALN metastazı yokluğunda klinik olarak tespit4 edilen İMLN da metastaz   |
| pN2a        | : 4-9 ALN metastazı (en az bir tümör depositi >2.0 mm)   |
| pN2b        | : ALN metastazı yokluğunda klinik tespit4 edilen İMLN da metastaz.   |
| pN3         | : On veya daha fazla ALN ların da metastaz; veya İKLN larında (seviye III aksiller) metastaz; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II ALN nun varlığında klinik olarak tespit4 edilen İMLN da metastaz; veya klinik olarak tespit3 edilemeyen ancak SLNB ile makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN ların da ve 3 den fazla ALN larında metastaz; veya aynı taraf SKLN ların da metastaz  |
| pN3a        | : On veya daha fazla ALN da metastaz (en az bir tümör depositi >2.0 mm); veya İKLN larda metastaz (seviye III ALN ları)  |
| pN3b        | : Bir veya fazla pozitif ALN varlığında klinik olarak tespit4 edilen aynı taraf İMLN ların da metastaz; veya klinik olarak tespit3 edilemeyen ancak SLNB ile tespit edilen makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN da ve üçten fazla ALN da metastaz.  |
| pN3c        | : Aynı taraf SKLN larında metastaz   |

**Açıklama (Tablo 4-6):** DCIS: Duktal karsinoma in situ; LCIS: Lobüler karsinoma in situ; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; İTC: İzole tümör hücreleri; İHK: İmmünohistokimyasal; H&E: Hematoksilen ve eozin; RT-PCR: Ters transkriptaz-Polimeraz zincir reaksiyonu; ALN: Aksiller lenf nodu; İMLN: İnterna mammaia lenf nodu. SKLN: Supraklavikular lenf nodu; İKLN: İnfraklavikular lenf nodu.

1. Klinik olarak tespit, görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile ve sitolojik değerlendirme ile ince iğne aspirasyona dayalı patolojik

makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri barındırması olarak tanımlanır. Eksizyonel biyopsi olmadan ince iğne aspirasyonu ile klinik olarak tespit edilen metastatik hastalık teyidi bir (f) soneki ile belirlenir. Örnek: cN3a (f). Lenf nodunun eksizyonel biyopsisi veya sentinel lenf nodu biyopsisi, pT yokluğunda, klinik olarak N yi sınıflandırır. Örnek: cN1. Nodal durumu saptamaya yönelik bilgileri klinik, ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya SLNB gibi faktörler tayin edecektir. Patolojik sınıflandırma (pN) sadece patolojik T ile ilgili olduğunda eksizyon veya SLNB kullanılır.

2. Sınıflandırma SLNB olan veya olmayan ALN diseksiyona dayanmaktadır. Aksiller diseksiyon olmadan sadece SLNB ne göre sınıflamada 'sentinel lenf' için sn ifadesi kullanılır. Örnek: pN0 (sn).

3. "Klinik olarak tespit edememe", görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya fizik muayene ile tespit edememe olarak tanımlanır.

4. "Klinik olarak tespit" görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile ve sitolojik değerlendirme ile ince iğne aspirasyona dayalı patolojik makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri barındırması olarak tanımlanır.

**Tablo 7.** Uzak Metastaz (M) (AJCC Cancer Staging Manual 7th'dan alınmıştır)

|           |  |
|-----------|--|
| M0        | : Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok.  |
| cM0 (i +) | : Klinik veya radyolojik uzak metastaz kanıtı yok, ancak metastazın semptom veya bulguları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği ya da diğer nonregional nodal dokularda 0,2 mm den büyük olmayan tümör hücrelerinin moleküler veya mikroskopik olarak depozitlerinin saptanması. |
| M1        | : Klasik klinik ve radyolojik yöntemlerle ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm den daha büyük uzak metastaz saptanması.  |

**Tablo 8.** TNM sistemine göre evreler (AJCC Cancer Staging Manual 7th'dan alınmıştır)

| <b>EVRE</b> | <b>TNM</b>                                      |
|-------------|---|
| <b>0</b>    | TisN0M0   |
| <b>IA</b>   | T1*N0M0   |
| <b>IB</b>   | T0N1miM0<br>T1*N1miM0                           |
| <b>IIA</b>  | T0N1**M0<br>T1*N1**M0                           |
| <b>IIB</b>  | T2N0M0<br>T2N1M0<br>T3N0M0                      |
| <b>IIIA</b> | T0N2M0<br>T1*N2M0<br>T2N2M0<br>T3N1M0<br>T3N2M0 |
| <b>IIIB</b> | T4N0M0<br>T4N1M0<br>T4N2M0                      |
| <b>IIIC</b> | THerhangiN3M0                                   |
| <b>IV</b>   | THerhangiNHerhangiM1                            |

**Açıklama (Tablo 7):**

\* T1, T1mi içerir.

\*\* Sadece nodal mikrometastazlı T0 ve T1 tümörler Evre IIA dan çıkarılır Evre IB olarak sınıflandırılır.

M0, M0 (i+) içerir

## **2.4. Tedavi**

### **2.4.1. Metastatik KHDAK Tedavisi**

Akciğer kanserli hastaların tedavisi hücre tipine, (KHDAK ve KHAK) tümör evresine, moleküler özelliklerine ve hastanın genel medikal durumuna göre değişir (25).

Metastatik (Evre 4) hastalıkta ise primer tedavi sistemik kemoterapidir. Palyatif sistemik tedavi ayrıca birinci tedaviden sonra relapsla gelen ileri evre kanserlerde kullanılır (25).

Rezektabl primer tümörleri ve soliter metastazları olan hastalarda, primer tümörün tedavisi metastazın cerrahi rezeksiyonu ile kombine edilebilir. Daha ileri metastatik hastalığa sahip olan hastalarda ise sistemik tedavi endikedir (25).

İleri evre KHDAK hastalarının sistemik tedavisinde uzun yıllar histolojik alt tiplere göre bir ayırım yapılmadan tedavi planlanırken, son yıllarda histolojik alt tipe, karakteristik moleküler anormalliklerin bulunuşu ya da bulunmayışına göre sistemik tedavi ilaçlarını belirlemede farklılıklar oluşmaya başlamıştır. Hastanın yaşı, fonksiyonel durumu, komorbiditeleri ise, tedavi seçimi yapılırken mutlaka göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir (25).

#### **2.4.1.1. Cerrahi Metastazektomi**

Bazı hastalar rezektabl primer tümör ve izole tek metastazla prezente olur. Bu metastazlar genellikle beyin ve adrenal bezde yer alır. Bu durumda, primer tümörün kesin tedavisi ile birlikte metastatik tümörün cerrahi rezeksiyonu uzun süreli yarar sağlayabilir (26).

#### **2.4.1.2. Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavi**

Tedavi tümörün histolojik ve moleküler özelliklerine göre özelleştirilmelidir. Eğer mümkünse tümör dokusu tümörün büyümesini stimüle eden gen mutasyonu varlığı açısından değerlendirilmelidir. Bu mutasyonlar spesifik inhibitörlere yanıt vermesi mümkün hastaların oluşturduğu alt kümeyi tanımlar (27).

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutasyonuna sahip hastalar EGFR tirozin kinaz inhibitörleriyle başlangıç tedavisine alınabilir. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) füzyon onkogenine sahip hastaların tedavisinde Crizotinib tercih edilebilir. Gen mutasyonuna sahip olmayan hastalar genellikle kemoterapiyle tedavi edilir (27).

Bazı durumlarda genotip testinin sonuçları gelmeden tedaviye başlanması gerekebilir. Bu durumda sistemik kemoterapi endikedir. Genetik testin sonuçlarına ulaşmak mümkün olduğunda tedavi planı yeniden değerlendirilmelidir (26-27).

#### **2.4.1.3. EGFR Mutasyonu Pozitif Hastalar**

Yalnızca EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) (erlotinib, gefitinib) ile tedavi EGFR aktivasyonuna neden olan mutasyonu pozitif tümörleri olan hastaların başlangıç yönetiminde endikedir. Bu şartlarda, EGFR-TKI ile ilk tedavi standart platin bazlı kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağkalımı uzatmaktadır (27).

EGFR-TKI platin bazlı kemoterapi ile kombine edilmesi ek fayda sağlamaz (27).

Önemli bir toksisite bulunmadığı sürece EGFR-TKI ile tedaviye, progresyon kanıtı oluncaya kadar devam edilir (27).

#### **2.4.1.4. ALK-EML4 Füzyon Onkogeni Pozitif Hastalar**

Crizotinib, ALK TKI'dür. ALK-EML4 füzyon onkogeni içeren tümörü olan hastalarda ilk tedavi olarak tercih edilir (27).

Crizotinib tedavisi ile yapılan faz 2 çalışmalarda ALK füzyon onkogenine sahip hastaların %50'sinden fazlasında, yanıtın median süresi 40 haftadan uzun olmak üzere objektif yanıt sağlamıştır. Bir faz 3 çalışmada, daha önce platin içeren rejim ile kemoterapi gören hastalarda progresyonsuz survide standart kemoterapiye kıyasla uzama gösterilmiştir (28).

#### **2.4.1.5. Metastatik Hastalıkta Kemoterapi**

Performansı iyi olan metastatik evredeki KHDAK olgularının platin bazlı kemoterapi rejimlerinden fayda gördüğü gösterilmiştir (25).

Platin (cisplatin ve carboplatin), taksanlar (paclitaksel ve dosetaksel), vinorelbine, gemcitabin ve pemetrexed gibi kemoterapötikler ile kombine edilebilir. Bu ajanlarla yapılan kombinasyonlar, %30-40 oranında değişen 1 yıllık sağkalım sağlamakta ve monoterapiye üstünlük göstermektedir. Bir çok faz III çalışma da platinle yapılan kombinasyon kemoterapilerinin birbirlerine benzer cevap oranı ve sağkalım sağladığını göstermiştir. Carboplatin-gemcitabine, carboplatin-docetaksel, carboplatin-pemetrexed, gemcitabine-vinorelbine, gemcitabine-docetaksel kombinasyonları uygulanabilecek seçenekler arasındadır (25).

Batı kaynaklı yapılan 5 çalışmanın analizinde EGFR mutasyonu taşıyan evre IIIB ve IV KHDAK'de TKİ ile %67'ye varan cevap oranı ve 24 aya ulaşan sağkalım sağlanmaktadır (31).

ASCO (American Society of Clinical Oncology) ileri evre KHDAK'li tüm hastaların EGFR mutasyonu açısından değerlendirilmesini önerirken, NCCN ve ESMO (European Society of Medical Oncology) kılavuzları ise sadece skuamöz olmayan histolojiye sahip olanlarda bakılmasını önermektedir. Skuamöz hücreli KHDAK'lerinde EGFR mutasyonu görülebilmekle birlikte çok nadirdir (34).

Adenokarsinomlarda daha sık olarak görülen EML4-ALK gene değişikliği olan alt grupta crizotinib adlı ilaç FDA onayını almıştır. Faz II çalışmasında daha önceki tedavilerle progresyon görülen hastalarda %80'lere varan cevap oranı elde edilmiştir (35). Faz III randomize bir çalışma olan FLEX çalışmasında histolojik tipten bağımsız olarak Cisplatin-Vinorelbine kombinasyonuna Cetuximab (anti-EGFR1 monoklonal antikor ) eklenmesinin genel sağkalımı az da olsa istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (10.1 aya karşı 11.3 ay) (24). Toleransı zor olabilen bir rejim olarak NCCN klavuzunda 2B kategorisinde önerilmektedir (25).

#### **2.4.1.6. Hedefe Yönelik Tedaviler**

Vasküler Endothelial Growth Factor (VEGF )'e karşı bir monoklonal antikor olan bevasizumab 2006 yılında rezeke edilemeyen veya metastatik skuamöz dışı KHDAK'de FDA onayı almıştır. ECOG 4599 çalışmasına dayanarak paclitaksel-carboplatin ile birlikte kullanılan bevasizumab, hemoptizi yakınması olmayan ve trombositopeni nedeniyle kanama riski olmayan hastalarda önerilmektedir(29).

### 2.4.1.7. İdame Tedavisi

İleri evre akciğer kanserinde 4-6 kür uygulanan ilk seri tedaviye yanıt alınıp progresyon görülmeyen olgularda idame tedavisi gündeme gelmiştir. İdame tedavisi birinci seride kullanılan ajanlardan biriyle veya farklı bir ajana geçilerek yapılabilir. Kemoterapinin yanında kullanılan bevasizumab veya cetuximab gibi hedefe yönelik tedavi molekülleri ile progresyona veya toksisite görülene kadar idame yapılabilir (37).

Paramount çalışmasında pemetrexed ile yapılan idame tedavisi progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır (4.1 aya karşı 2.8 ay). Yeni ulaşılan sonuçlarda genel sağkalım avantajı olduğu da saptanmıştır (38,45). Fakat bu konuda literatürde görüş birliğinden bahsedilmez.

Başka bir çalışmada ise idame tedavisinin sağkalımı veya yaşam kalitesini arttırdığı veya progresyonda kullanılan ikinci seri tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (39).

Faz III randomize bir çalışmada birinci seri cisplatin-gemsitabin sonrası gemsitabin veya elotinib ile yapılan idame tedavisinde progresyona kadar geçen sürenin, gemsitabin idamesi yapılanlarda 3.8 ay, erlotinib idamesi alanlarda 2.9 ay ve placebo kullanılanlarda ise 1.9 ay olduğu saptanmıştır (40).

Bir başka çalışmada ise birinci seri cisplatin-gemsitabin sonrası gemsitabin idamesinin destek tedavisi ile karşılaştırılmasında progresyona kadar geçen zamanda gemsitabin alanlarda üstünlük sağlanmış, ancak genel sağkalım avantajı gösterilememiştir (41). Bu sonucu dikkate alan NCCN klavuzu idame tedavisinde gemsitabin kullanımını önermektedir (25).

İlk seri tedavide kullanılan ajanlardan tamamen farklı bir ajana geçilerek yapılan idame tedavisinde iki faz III randomize çalışmaya dayanarak, NCCN klavuzu pemetrexed veya erlotinib tedavisinin kullanılmasını 2A kategorisinde önermektedir (42).

FDA erlotinib ve pemetrexed'in idame tedavisinde kullanımına onay vermiştir (25).

### 2.4.1.8. İkinci Seri Tedavi

KHDAK hastalarının çoğunda progresif hastalık gelişmektedir ve kemoterapi ya da hedefe yönelik ajanlarla birinci tedavisini alan bu hastalarda, ek tedaviye ihtiyaç duyulur. Birinci tedavinin çeşidi, tümörün moleküler karakteristikleri ve performans durumu gibi birçok faktör değerlendirilmelidir (25).



Gen mutasyonu bulunmayan hastalarda seçenekler ; sitotoksik kemoterapi, EGFR tirozin kinaz küçük molekül inhibitörleri ve semptomları tek bir anatomik bölgeye sınırlı hastalarda radyoterapi olarak sıralanabilir.

Gen mutasyonu bulunan hastalar başlangıç tedavisi olarak kemoterapi almışlarsa, hedefe yönelik ajanlarla tedaviye devam edilir. Hedefe yönelik ajanlarla tedaviden sonra progresyon gösteren hastalarda ise sistemik kemoterapi endikedir (25).

#### **2.4.1.8.1.Kemoterapi**

İkinci seri sitotoksik kemoterapi potansiyel toksisite ve bu rejimlere verilen yanıtın düşük olması nedeniyle, daha önceden tedavi alan hastalardan sadece performans durumu iyi olanlarda düşünülmelidir (25).

- Docetaxel destek tedavisine göre sağkalımı uzatır ve haftalık planlama 3 haftada bir verilen daha yüksek dozlara göre daha iyi tolere edilir (25-30).
- Non-skuamöz histolojisi olan hastalarda pemetrexed, docetaxel kadar efektif ancak daha az toksik gibi görünmektedir (30).
- Kombinasyon kemoterapisi daha önceden tedavi alan hastalarda tek ajanlı kemoterapiye oranla genel sağkalımı uzatmamaktadır (25).
- EGFR-TKI, küçük moleküllü EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile sitotoksik kemoterapi rejimi başarısız olan hastalarda ikinci seri terapi olarak geliştirilmiştir (31).
- Faz 3 çalışmada erlotinib, destek tedavisine göre sağkalımı anlamlı olarak uzatmıştır. Diğer çalışmaların sonuçlarıyla kıyaslandığında sağkalımdaki uzama, ikinci seri kemoterapötik ilaçlara benzer düzeydedir (33).
- Faz 3 çalışmanın birinde gefitinib'in genel sağkalımdaki etkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak gösterilmemişse de, gefitinib'in erlotinib ya da kemoterapi kadar efektif olduğuna dair yeterince kanıt bulunmaktadır (33).

#### **2.4.1.8.2. Palyatif Tedavi**

İleri evre KHDAK olan hastalarda hastalığa spesifik terapi ile palyatif tedavinin erken entegrasyonu, bazı faydalar sağlayabilir. 151 hastanın erken palyatif ya da standart tedaviye randomize edildiği bir çalışmada, erken palyatif tedavi alan hastaların, hayat

kalitesi ve ruh hali üzerinde gelişme görülmüştür. Aktif müdahale kolu fiziksel ve fiziko-sosyal konuların değerlendirilmesi, bakımın amaçlarının belirlenmesi, tedavi ile ilgili kararların alınması ve bakımın koordinasyonu. Hayatlarının sonuna doğru daha az agresif tedavi almış olsalar da, aktif müdahale kolundaki hastalarının median sağkalımı anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (11.6 aya karşı 8.9 ay) (43-44).

### **2.4.2. Metastatik Meme Kanseri Tedavi**

Meme kanseri; alanında uzmanlaşmış onkolojik cerrah, patolog, radyolog, medikal onkolog ve hemşirelerin oluşturduğu multidisipliner bir ekip yaklaşımı ile tedavi edilir. Bu multidisipliner yaklaşım sayesinde meme kanseri mortalitesinde azalma sağlanmaktadır (46). Duktal karsinoma in situ (DCIS) ile invaziv meme kanserinin ve tanı anında metastaz saptanmayan hastalar ile metastatik hastalığın tedavi yaklaşımları birbirinden farklıdır.

Metastatik meme kanseri tedavisiz gibi gözüke de yeni sistemik tedavilerin kullanıma girmesiyle sağkalımda anlamlı artış görülmektedir (50). Metastatik hastalar; sistemik tedavi (KT, HT ve/veya moleküler hedef tedaviler) ve destek tedavisi ile takip edilmektedir (51).

#### **2.4.2.1. Kemoterapötik Ajanlar**

Kemoterapi hormon reseptör negatif meme kanserinde, hormon tedavisinin etkinliği sona ermiş ise, hızlı ilerleyen yaygın hastalıkta, visseral metastaz ve tümör ile ilgili semptomları olan hastalarda tercih edilir.

Meme kanseri kemosenitif bir tümördür, ve birçok aktif ilaç gerek tek gerekse multi-ajan rejimlerin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Hastalar uygun tedaviye karar verilmesi için Her2 düzeyine göre değerlendirilmelidir. Kemoterapiye yanıt ölçen standart bir test yoktur.

Daha iyi performans durumu olan hastalar, daha düşük tümör yükü, visseral organların daha az tutulumu olan, daha az yoğun önceki tedavi, ve adjuvan tedaviyi takiben daha uzun hastaliksız dönem geçiren hastalar kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir (74,75).

Her ne kadar, MMK hastalarında antrasiklinler ve taksanların en fazla tek ajan aktivitesi olsa da, günümüzde oluşturulan ‘guideline’larda ilk kemoterapi seçeneği olarak

hiç bir ilaç optimal tek ilaç olarak tanımlanmamıştır. MMK hastalarında kullanılan tek ajan rejimleri doksorubisin, epirubisin, pegile lipozomal doksorubisin, paklitaksel, dositaksel, capesitabin, vinorelbin ve gemsitabindir (67).

Tedavi kararı hastanın uyumluluğu, klinik bulguları, performans durumu, ve daha önce kemoterapi maruziyeti hikayesine göre verilir. Benzer olarak, tedaviye başlamada tek ajan ile kombinasyon tedavisi seçimi tartışmalıdır. Artmış toksisite oranına rağmen, yapılan birçok randomize çalışmada kombinasyon tedavilerinde tek ajan tedavisine oranla ciddi sağkalım yararı sağlanmıştır (76,79).

Hızlı ilerleyen visseral metastazı olan semptomatik hastalar kombinasyon tedavisinden daha çok yarar görmektedir. Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kemoterapotik ajanlar tablo 9'da, yaygın olarak kullanılan kombinasyon tedavileri tablo 10'da özetlenmiştir (73).

**Tablo 9.** Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kemoterapötik ajanlar

| İLAC                          | DOZ   | YAN ETKİ   |
|-------------------------------|---|--|
| <b>ANTRASİKLİNLER</b>         |   |  |
| Doksorubisin                  | 60-75 mg/m <sup>2</sup> q3h                           | Kardiyotoksisite,  |
| Epirubisin                    | 60-90 mg/m <sup>2</sup> q3h                           | Miyelosupresyon  |
| Pegile lipozomal doksorubisin | 50 mg/m <sup>2</sup> q38 g                            | Bulantı/ kusma<br>alopesi  |
| <b>TAKSANLAR</b>              |   |  |
| Paklitaksel                   | 175 mg/m <sup>2</sup> q3h                             | Alopesi,   |
| Dositaksel                    | 60-100 mg/m <sup>2</sup> q3h                          | miyelosupresyon,   |
| Nan-paklitaksel               | 260 mg/m <sup>2</sup> q3h                             | noropati,<br>sıvı retansiyonu,<br>hipersensitivite reaksiyonu,<br>tırnak değişikliği |
| <b>ANTI-METABOLİTLER</b>      |   |  |
| 5-FU ve türevleri             | 2-2,5 gr./m <sup>2</sup> /g 1-14 günler<br>q21g       | Mukozit,<br>ishal,   |
| Kapesitabine                  | 2500 mg/m <sup>2</sup> /g 1-14 günler<br>q21g         | el-ayak sendromu<br>bulantı/kusma,   |
| UFT                           | 300 mg/m <sup>2</sup> /gün                            | myelosupresyon   |
| Gemsitabine                   | Muhtelif semalar                                      |  |
| <b>VİNKA ALKALOİDLERİ</b>     |   |  |
| Vinorelbin                    | 25 mg/m <sup>2</sup> haftalık                         | Noropati,  |
| Vinblastine                   | Muhtelif semalar                                      | miyelosupresyon,<br>alopesi  |
| <b>ALKİLLEYİCİ AJANLAR</b>    |   |  |
| Siklofosfamid                 | Tek ajan veya kombinasyon<br>olarak muhtelif dozlarda | Myelosupresyon,<br>alopesi,  |
| Sisplatin                     |   | Bulantı/kusma,<br>noropati   |
| Karboplatin                   |   | Siklofosfamid: Mesane toksisitesi  |
| Mitomisin                     |   | Cisplatin: Nefrotoksisite<br>Mitomisin: Hemolitik üremik sendrom                     |
| <b>DİĞERLERİ</b>              |   |  |
| Etoposid                      | Muhtelif semalar                                      | Bulantı/kusma  |
| Oksabepilon                   | 40 mg/m <sup>2</sup> q3h                              | myelosupresyon   |

**Tablo 10.** Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kombinasyon şemaları

---

|   |
|---|
| CAF (siklofosfamid/doksorubisin/fluorourasil) |
| FEC (fluorourasil/epirubisin/siklofosfamid)   |
| AC (doksorubisin/siklofosfamid)               |
| EC (epirubisin/siklofosfamid)                 |
| AT (doksorubisin/paklitaksel)                 |
| CMF (siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)  |
| Dositaksel- Kapesitabin                       |
| Gemsitabin-Paklitaksel                        |
| Gemsitabin – Sisplatin                        |

---

#### 2.4.2.2. Biyolojik Ajanlar

Bir tirozin kinaz reseptörü olan Her-2/neu proteini insan meme kanserlerinin %25-30 unda aşırı ekspresyon göstermektedir. Her-2/neu eksprese eden tümörü olan hastalarda kanser diğer hastalara göre daha agresif seyretmektedir (80,81). Bu hastalar trastuzumab veya lapatinib gibi Her2 yi hedefleyen ilaç tedavileri için adaydırlar.

Her-2 (+) MMK tedavisi için ilk FDA onayı almış ilaç olan Trastuzumab, Her-2/neu proteinine karşı geliştirilen bir murin-insan kimerik monoklonal antikordur. Trastuzumabın tedaviye girişi Her2 (+) meme kanseri hastalarının doğal seyrini değiştirmiştir. MMK hastalarında yapılan bir retrospektif analizde, Her 2 (+) olup trastuzumab tedavisi alan hastaların prognozu Her 2 (-) olanlardan daha iyi saptanmıştır (82).

MMK hastalarında yapılan bir trastuzumab monoterapisi çalışmasında (4 mg/kg yükleme dozu, sonra 2 mg/kg haftalık) objektif yanıt oranı %15, tam veya kısmi yanıt olanlarda ortanca yanıt süresi 9.1 ay olarak saptanmıştır.

En sık görülen yan etkinin %5 ile kardiyak disfonksiyon olduğu bildirilmiştir (83). Trastuzumab, tek başına veya taksanlar (84,85), kapesitabin (86), vinorelbin (87), platinyum bileşikleri (88) ile kullanıldığında iyi yanıtlar alınmıştır. Trastuzumab ve antrasiklin kombinasyonundan, artmış kardiyotoksikite oranı nedeniyle kaçınılmalıdır (89).

Yapılmakta olan klinik çalışmalarda trastuzumabın lapatinib, pertuzumab ve bevasizumab ile kombinasyonları denenmektedir.

### 3. MATERYAL METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Onkoloji Bilim dalında 2000-2014 tarihlerinde metastatik meme kanseri ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla takip edilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların dosyaları, histopatolojik inceleme sonuçları , tomografileri değerlendirildi. Hastaların tümünde histopatolojik olarak kanıtlanmış meme kanseri veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş ölçülebilir metastaz bölgeleri vardı. Hastaların 6 kürlük kemoterapi sürelerinin <110 gün 110-150 gün >150 gün olmasına göre genel sağkalımlarına ve progresyonsuz sağkalımlarına bakıldı.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2014/83 no'lu tez çalışması olarak onay alındı.

- Hasta Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınan hastalarda kabul kriterleri;

1. Histopatolojik olarak kanıtlanmış meme ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
2. 18-85 yas arası olması
3. Performans statusu ECOG'a göre 0-2 olanlar(tablo-8)
4. Metastatik lezyonu olanlar
5. Kemoterapilerini tamamlayabilen hastalar
6. Takip tomografileri bulunan hastalar

- Protokol Dışı Bırakılma Kriterleri

Tedaviyi tamamlayamayan hastalar, ölçülebilen lezyonu olmayanlar, ikinci bir malignitesi bulunanlar, başka bir merkezde takip edilen hastalar,tomografilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmamıştır

Hastaların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlendi (92).

**Tablo 11. ECOG Performans Durumu**

| ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP) |  |
|---|--|
| 0   | Semptomsuz                                   |
| 1   | Semptomlu fakat işine gidebilir              |
| 2   | Günün % 50'den azını yatakta geçirir         |
| 3   | Günün %50'den fazlasını yatakta geçirir      |
| 4   | Tam yatağa bağımlı , bakıcıya gereksinim var |

#### Klinik Cevap Değerlendirilmesi

WHO kriterlerine göre yapıldı (93). Tam cevap; hastalığın ve metastazların kaybolması, kısmi cevap; ölçülebilir lezyonların toplamında %50 ve daha fazla gerileme veya daha önceki lezyon haricinde yeni lezyon oluşmaması, stabil hastalık; lezyon boyutlarında % 25'den daha az gerileme olması veya en az dört hafta lezyon boyutlarında herhangi bir değişiklik olmaması, ilerleyici hastalık (progresyon); yeni lezyonların ortaya çıkması veya ölçülebilen tümör alanlarında %25'den daha fazla büyüme olması. Metastaz başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar olan süre genel sağkalım süresi. Tedavinin başlangıcından progresyona kadar geçen süre progresyonsuz yaşam süresi olarak hesaplandı.

Istatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Kaplan Meier ve Log rank testi ve Life Table testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 150 metastatik meme kanseri ile takip edilen ve 45 metastatik KHDAK ile takip edilen hasta alındı.

### 4.1. Metastatik Meme Kanser'li Hastaların Bulguları

150 metastatik meme kanserli hastanın 50'si tedavisini <110 gün sürede, 50'si 110-150 gün arasında 50'si de>150 günde tamamladı. 150 hastanın 148'i (%98.7) kadın, 2'si (%1.3) erkekti. Hastaların yaşları 27-80 arasında değişmekte olup ortalama 52±11'di. 150 hastanın 140'ı (%93.3) progrese olup 10'u (%6.7) stabil hastalık olarak değerlendirildi. Yine bu 150 hastanın 109'u (%72.7) adjuvan KT almış 41'i (%27.3) adjuvan KT almamış olarak belirlendi. Hastaların 143'ü (%95.3) opere olmuş, 7'si (%4.7) opere olmamış olarak belirlendi. Ayrıca hastaların 91'i (%60.7) RT almış, 59'u (%39.3) RT almamış olarak belirlendi.

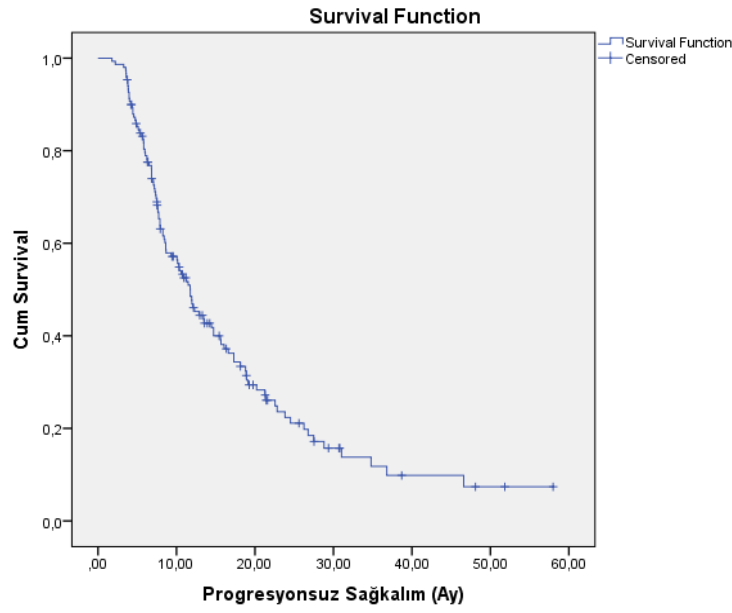
**Tablo 12.** Metastatik meme kanserli hastaların özellikleri

|                     | Tedavisini <110 günde tamamlayan hastalar | Tedavisini 110-150 günde tamamlayan hastalar | Tedavisini >150 günde tamamlayan hastalar | Tüm hastalar                            |
|---------------------|---|--|---|---|
| Yaş                 | 29-72 arasında değişmekte / ortalama 51   | 27-77 arasında değişmekte / ortalama 54      | 33-80 arasında değişmekte / ortalama 51   | 27-80 arasında değişmekte / ortalama 52 |
| Cinsiyet (E/K)      | 1(%2) erkek                               | 1(%2) erkek                                  | 0 erkek                                   | 2(%1.3) erkek / 148(%98.7) kadın /      |
| Opere olma          | 45(%90)opere                              | 40(%80) opere                                | 43(%86) opere                             | 143(%95.3) opere                        |
| RT alma             | 37(%74) RT almış                          | 25 (%50)RT almış                             | 29(%58) RT almış                          | 91(%60.7) RT almış                      |
| Adjuvan tedavi alma | 41(%82)) adjuvan KT almış                 | 32(%64)) adjuvan KT almış                    | 36(%72)) adjuvan KT almış                 | 109 (%72.7) adjuvan KT almış            |
| Stabil Hastalık     | 4(%8) stabil                              | 3(%6) stabil                                 | 3(%6) stabil                              | 10 (%6.7) stabil hastalık               |



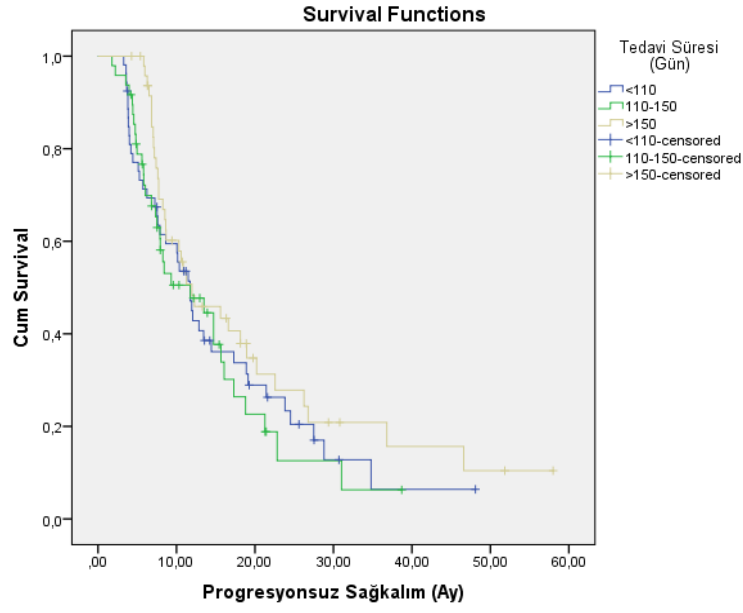
Metastatik meme kanserli hastalarda tedavi sürelerine göre,RT alma durumlarına göre,adjuvan tedavi alma durumlarına göre ve opere olma durumlarına göre progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri değerlendirildi.

Progresyonsuz sağkalım; ilk metastatik lezyonunun belirlendiği tomografi tarihi ile progresyonun gösterildiği tomografi tarihi arasındaki süre olarak belirlendi.Ortalama progresyonsuz sağkalım  $11.7 \pm 1$  ay olarak belirlendi.



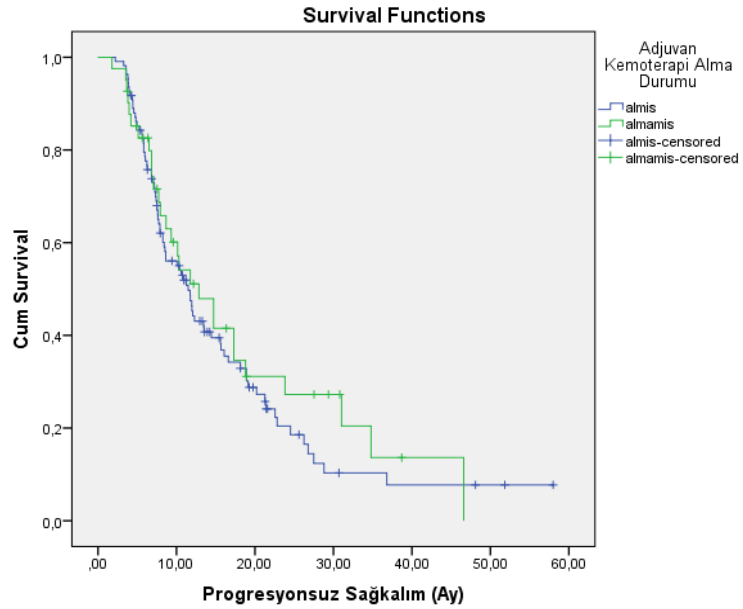
**Şekil 1.** Metastatik meme kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım

Metastatik meme kanserli hastalarda tedavi sürelerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; <110 günde  $11.73 \pm 1.2$  ay, 110-150 günde  $11.76 \pm 3.6$ , >150 günde  $11.96 \pm 3$  ay olarak tespit edildi.( $p=0.323$ )



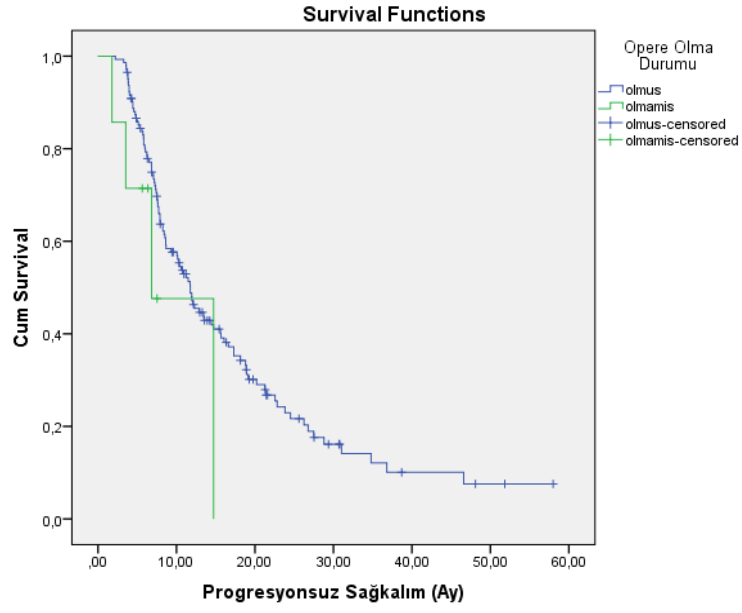
**Şekil 2.** Tedavi süresiyle progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Metastatik meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi alanların progresyonsuz sağkalımı  $11.5 \pm 0.9$  ay, adjuvan tedavi almayanlarda  $12.8 \pm 2.4$  ay olarak belirlendi. ( $p=0.45$ )



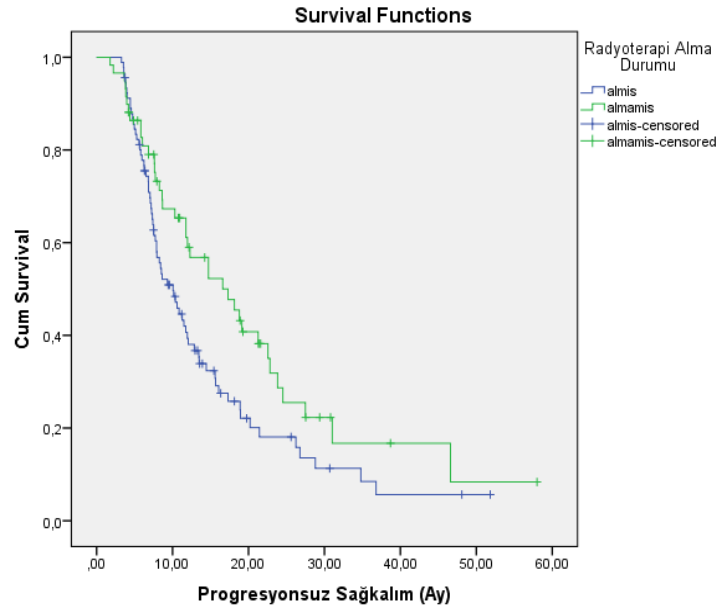
**Şekil 3.** Adjuvan tedavi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalım

Metastatik meme kanserli hastalarda opere olanlarda progresyonsuz sağkalım  $11.7 \pm 1$  ay opere olmayanlarda  $6.8 \pm 3.5$  ay olarak belirlendi ( $p=0.16$ ).



**Şekil 4.** Opere olma durumuyla progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Metastatik meme kanserli hastalarda RT alanların progresyonsuz sağkalımını  $10 \pm 1.2$  ay,almayanlarda  $16.6 \pm 3.3$  ay olarak belirlendi.( $p=0.026$ )



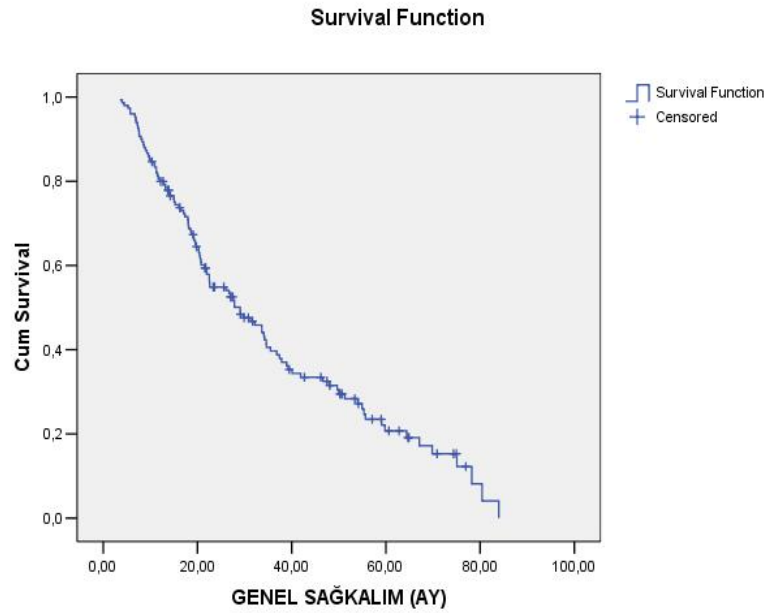
**Şekil 5.** Radyoterapi alma durumuyla progresyonsuz sağkalım ilişkisi

**Tablo 13.** Metastatik meme kanserli hastaların progresyonsuz sağkalım sonuçları

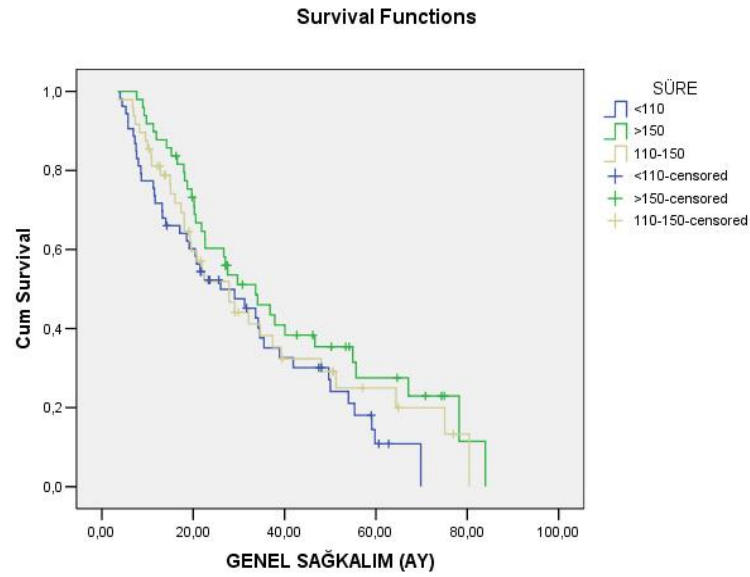
|                    |                             | Progresyonsuz Sağkalım             |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Gruplama           | Tedavi süresi <110 gün      | 11.73±1.2 ay                       |
|                    | Tedavi süresi 110-150 gün   | 11.76±3.6 ay                       |
|                    | Tedavi süresi >150 gün      | 11.96±3 ay<br>(p=0.323)            |
| Tedavi Özellikleri | Opere olan/olmayan          | 11.7±1 ay / 6.8±3.5 ay (p=0.16)    |
|                    | Radyoterapi alan/almayan    | 10±1.2 ay / 16.6±3.3 (p=0.026)     |
|                    | Adjuvan tedavi alan/almayan | 11.5±0.9 ay / 12.8±2.4 ay (p=0.45) |
| Ortalama           | Progresyonsuz Sağkalım      | 11.7±1 ay                          |

Genel sağkalım süresi hastaların metastatik meme kanseri teşhisi almasından ölümüne, yaşayanlarda çalışmanın yapıldığı güne kadar geçen süre olarak belirlendi.

Metastatik meme kanserli hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 29 ay (yaklaşık 2.5 yıl) olarak tespit edildi

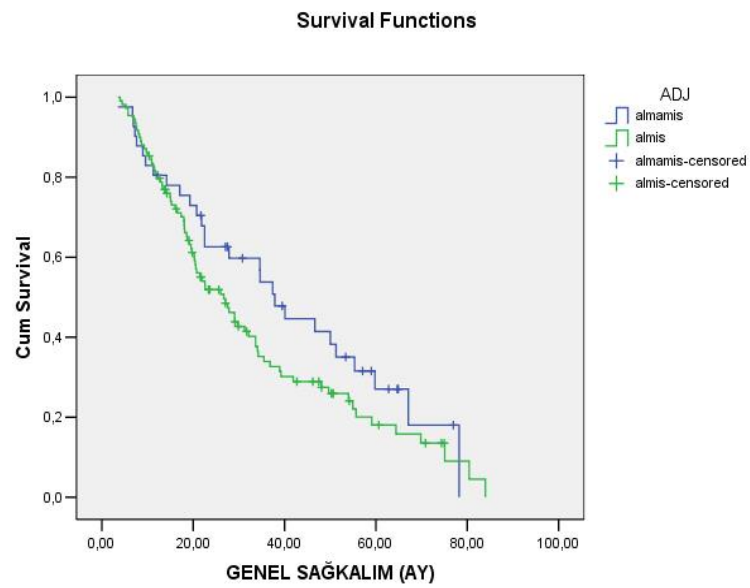
**Şekil 6.** Metastatik meme kanserli hastalarda ortalama genel sağkalım

150 metastatik meme kanserli hastanın 5 yıllık sağkalımı %20 olarak tespit edildi. Tedavi sürelerine göre genel sağkalım bakıldığında ise <110 gün 26±6.6 ay, 110-150 gün 27.8±4.9 ay ve >150 gün 33.6±5.7 ay olarak belirlendi (p=0.19).



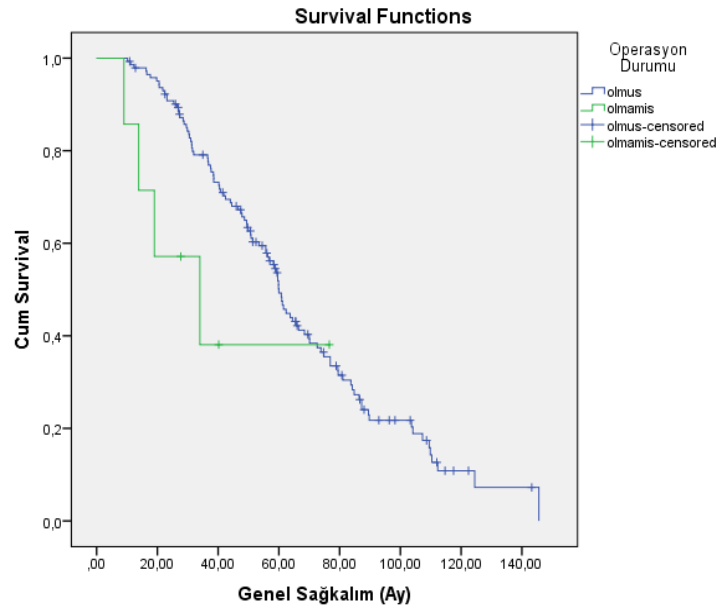
**Şekil 7.** Tedavi sürelerine göre genel sağkalım

Metastatik meme kanserli bu hastaların adjuvan KT alanlarındagenel sağkalım süresi  $26.7 \pm 3.3$  ay, adjuvan KT almayanlarında ise  $37.8.8 \pm 3.7$  ay olarak belirlendi. ( $p=0.15$ )



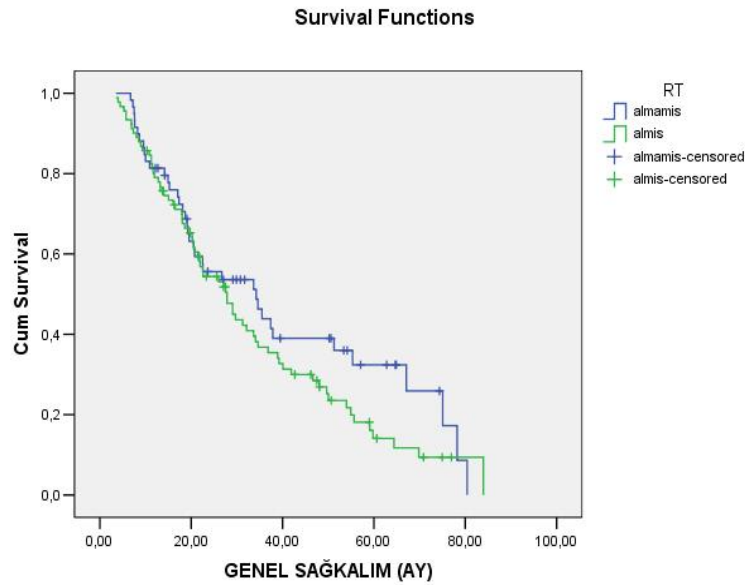
**Şekil 8.** Adjuvan KT alma durumuna göre genel sağkalım

Metastatik meme kanserli hastaların opere olanlarda genel sağkalım  $29 \pm 4.2$  ay olarak belirlenirken, opere olmayanlarda ise genel sağkalım  $19.2 \pm 6.6$  ay olarak belirlendi ( $p=0.82$ ).



**Şekil 9.** Opere olma durumuna göre genel sağkalım

Metastatik meme kanserli hastalarda RT alanlarda genel sağkalım  $27.8 \pm 3.3$  ay ,almayanlarda  $34.2 \pm 7.6$  ay olarak belirlendi.( $p=0.199$ )



**Şekil 10.** RT alma durumuna göre genel sağkalım

**Tablo 14.** Metastatik meme kanserli hastaların genel sağkalım bulguları

|                    |                             | Genel sağkalım                       |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Gruplama           | Tedavi süresi <110 gün      | 26±6.6 ay                            |
|                    | Tedavi süresi 110-150 gün   | 27.8±4.9 ay                          |
|                    | Tedavi süresi >150 gün      | 33.6±5.7 ay                          |
|                    |                             | (p=0.19)                             |
| Tedavi Özellikleri | Opere olan/olmayan          | 29±4.2 ay / 19.2±6.6 ay (p=0.82)     |
|                    | Radyoterapi alan/almayan    | 27.8±3.3ay / 34.2±7.6 ay (p=0.199)   |
|                    | Adjuvan tedavi alan/almayan | 26.7±3.3 ay / 37.8.8±3.7 ay (p=0.15) |
| Ortalama           | Genel sağkalım              | 29 ay                                |

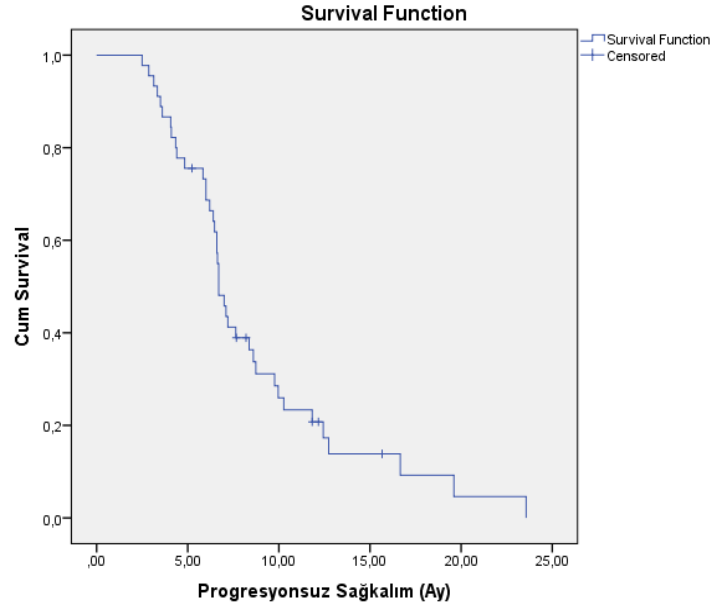
#### 4.2. Metastatik KHDAK Hastaların Bulguları

45 metastatik KHDAK'li hastanın 15'i tedavisini <110 gün sürede,15'i 110-150 gün arasında 15'i de>150 günde tamamladı.45 hastanın 38'i (%84.4) erkek,7'si(% 15.6) kadındı.Hastaların yaşları 38-76 arasında değişmekte olup ortalama 59 du.45 hastanın 4'ü (%8.9) opere olmuş,41'i (%91.1) opere olmamış olarak belirlendi.Ayrıca hastaların 15'i (%33.3) RT almış,30'u(%66.7) RT almamış olarak belirlendi.

**Tablo 15.** Metastatik KHDAK'li hastaların özellikleri

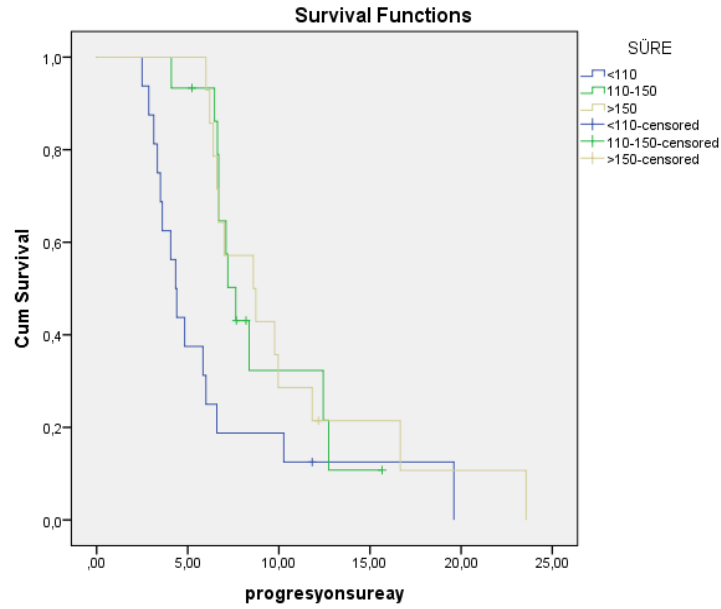
|                | Tedavisini <110 günde tamamlayan hastalar | Tedavisini 110-150 günde tamamlayan hastalar | Tedavisini >150 günde tamamlayan hastalar | Tüm hastalar                            |
|----------------|---|--|---|---|
| Yaş            | 38-76 arasında değişmekte/ ortalama 56    | 46-74 arasında değişmekte/ ortalama 62       | 45-73 arasında değişmekte/ ortalama 59    | 38-76 arasında değişmekte / ortalama 59 |
| Cinsiyet (E/K) | 15(%100) erkek                            | 11(%73.3) erkek,                             | 12(%80)erkek                              | 38( %84.4) erkek, 7 (% 15.6) kadın      |
| Opere olma     | 0 opere                                   | 1(%6.6) opere                                | 3(%20) opere                              | 4(%8.9) opere                           |
| RT alma        | 4( %26.6) RT almış                        | 5 (%33.3) RT almış                           | 3 (%20) RT almış                          | 15 (%33.3) RT almış                     |

45 metastatik KHDAK'li hastanın progresyonsuz sağkalım ortalaması ise 6.7±0.2 ay olarak belirlendi.



**Şekil 11.** KHDAK'li hastalarda progresyonsuz sağkalım

Hastaların tedavi sürelerine göre progresyonsuz sağkalımları ise; <110 gün  $4.3 \pm 0.3$  ay, 110-150 gün  $7.6 \pm 0.4$  ay ve >150 gün  $8.6 \pm 1.6$  ay olarak belirlendi. ( $p=0.023$ )



**Şekil 12.** Tedavi sürelerine göre progresyonsuz sağkalım

Hastaların opere olanlarında progresyonsuz sağkalım  $11.8 \pm 2.5$  ay olarak bulunurken, opere olmayanlarda  $6.7 \pm 0.1$  ay olarak bulunmuştur ( $p=0.207$ ).

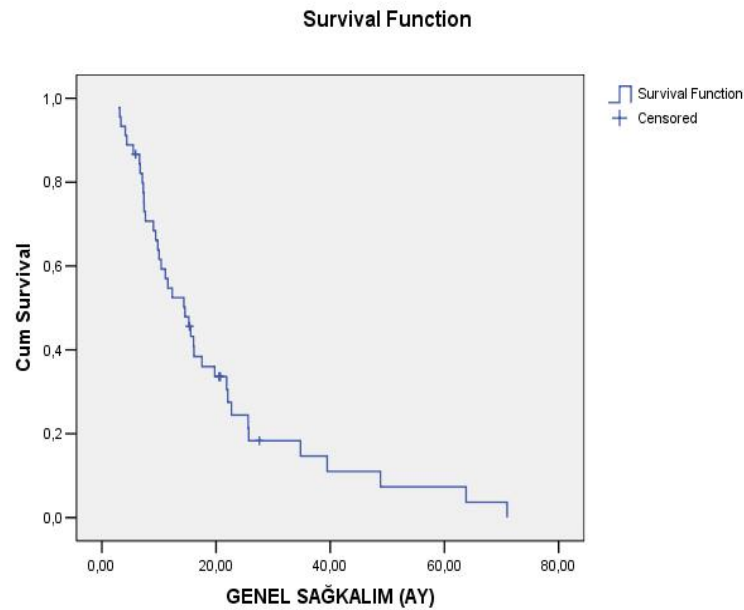


RT alanlarda progresyonsuz sağkalım  $6.6 \pm 1.4$  ay olarak bulunurken ,almayanlarda  $7 \pm 0.2$  ay olarak bulunmuştur ( $p=0.95$ ).

**Tablo 16.** KHDAK de progresyonsuz sağkalım sonuçları

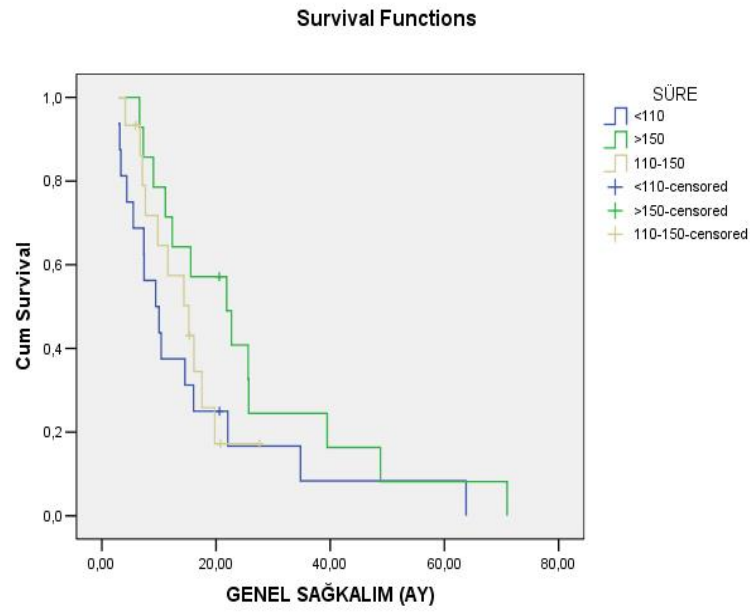
|                    |                           | Progresyonsuz Sağkalım                             |
|--------------------|---------------------------|--|
| Gruplama           | Tedavi süresi <110 gün    | $4.3 \pm 0.3$                                      |
|                    | Tedavi süresi 110-150 gün | $7.6 \pm 0.4$ ay                                   |
|                    | Tedavi süresi >150 gün    | $8.6 \pm 1.6$ ay<br>( $p=0.023$ )                  |
| Tedavi Özellikleri | Opere olan/olmayan        | $11.8 \pm 2.5$ ay / $6.7 \pm 0.1$ ay ( $p=0.207$ ) |
|                    | Radyoterapi alan/almayan  | $6.6 \pm 1.4$ ay / $7 \pm 0.2$ ay ( $p=0.95$ )     |
| Ortalama           | Progresyonsuz Sağkalım    | $6.7 \pm 0.2$ ay                                   |

Metastatik KHDAK'li hastaların ortalama genel sağkalımı  $14.5 \pm 2.4$  ay olarak belirlendi. 1 yıllık sağkalım oranı ise %54 olarak belirlendi.



**Şekil 13.** KHDAK'de genel sağkalım

Hastaların tedavi sürelerine göre genel sağkalımları karşılaştırıldığında <110 gün  $9.4 \pm 2.6$  ay, 110-150 gün  $15.2 \pm 3.3$  ay, >150 gün  $21.8 \pm 5.9$  ay olarak belirlendi ( $p=0.21$ ).



**Şekil 14.** Tedavi sürelerine göre genel sağkalım

RT alma durumlarına göre bakılan genel sağkalım analizinde ise RT alanlarda genel sağkalım  $14.3 \pm 4.4$  ay, almayanlarda ise  $15.2 \pm 3.8$  ay olarak belirlendi ( $p=0.39$ ).

**Tablo 17.** Metastatik KHDAK'li hastaların genel sağkalım bulguları

|                    |                           | Genel sağkalım                                     |
|--------------------|---------------------------|--|
| Gruplama           | Tedavi süresi <110 gün    | $9.4 \pm 2.6$ ay                                   |
|                    | Tedavi süresi 110-150 gün | $15.2 \pm 3.3$ ay                                  |
|                    | Tedavi süresi >150 gün    | $21.8 \pm 5.9$ ay<br>( $p=0.21$ )                  |
| Tedavi Özellikleri | Opere olan/olmayan        | $21.8$ ay / $12.3 \pm 2.6$ ay ( $p=0.36$ )         |
|                    | Radyoterapi alan/almayan  | $14.3 \pm 4.4$ ay / $15.2 \pm 3.8$ ay ( $p=0.39$ ) |
| Ortalama           | Genel sağkalım            | $14.5 \pm 2.4$ ay                                  |

## 5. TARTIŞMA

Metastatik meme kanseri ve KHDAK tedavisinin temel aktörü kemoterapidir. Kemoterapi uygulaması sırasında, kemoterapi ilaçlarının nonspesifik olmaları ve kanser dışı normal dokulara da zarar vermesi nedeniyle başta myelosupresyon ve mukozit olmak üzere çok sayıda hastada doz kısıtlayıcı yan etkiler görülmektedir. Bu yan etkiler nedeniyle tedaviler aksamakta ve birim zamandaki doz yoğunluğu düşmektedir. Bu tedavi aksamalarında hastaya myelositer seri büyüme faktörü kullanmak yada spontan iyileşmeyi bekleyene kadar beklemek arasında seçim yapmak için kesin kriterler henüz tarif edilmemiştir. Ayrıca tedavi aksaması durumunda hasta prognozunun olumsuz yönde etkilendiğine dair yeterli veri de mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda metastatik meme kanserli hastalarının çoğunda (%66.6 sında) tedavi aksaması görülmüştür. Hatta hastaların bir kısmında (%33.3'ünde) tedavi 150 günden uzun sürede tamamlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım incelendiğinde tedavi aksamalarının olumsuz etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Tedavi süresini 110 gün altında tamamlayan hastalarda progresyonsuz sağkalım  $11.73 \pm 1.2$  ay iken, 110-150 gün arasında tamamlayan hastalarda  $11.76 \pm 3.6$  ay, 150 günden daha uzun sürede tedavisini tamamlayan hastalarda ise  $11.96 \pm 3$  ay olarak tespit edildi ( $p=0.323$ ).

Aynı eğilim KHDAK hastalarında da görüldü. Hatta tedavi aksamasının en uzun olduğu gruba göre progresyonsuz sağkalım arasında iki kat anlamlı fark gözlenmiştir. Tedavi süresini 110 günden daha kısa sürede tamamlayan grupta progresyonsuz sağkalım  $4.3 \pm 0.3$  ay olarak belirlenirken, 150 günden daha uzun sürede tedavisini tamamlayan grupta progresyonsuz sağkalım  $8.6 \pm 1.6$  ay olarak belirlendi. Tedavi süresini 110-150 gün arasında tamamlayan grupta ise progresyonsuz sağkalım  $7.6 \pm 0.4$  ay olarak belirlendi ( $p=0.023$ ).

Literatürde progresyonsuz sağkalım ile tedavi süreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız da bu konuyu irdeleyen ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir.

Metastatik meme kanserli hastalarda genel sağkalım incelendiğinde ise tedavi aksamalarının olumsuz etkisinin olmadığı hatta istatistiki olarak fark olmamakla birlikte tedavi aksamalarının olduğu grupta genel sağkalım daha iyi gözlenmiştir. Tedavi süresini 110 gün altında tamamlayan hastalarda genel sağkalım  $26\pm 6.6$  ay olarak belirlenirken, tedavi süresini 110-150 gün arasında tamamlayan grupta genel sağkalım  $27.8\pm 4.9$  ay olarak bulunmuştur. Tedavi süresini 150 gün üzerinde tamamlayan grupta ise genel sağkalım  $33.6\pm 5.7$  ay olarak belirlenmiştir ( $p=0.19$ ).

Su Yon Jung ve ark. yaptığı bir çalışmada 1999 ve 2008 yılları arasında 553 metastatik meme kanserli hastanın tedavi aksamalarının sağkalım üzerine etkisini incelemiştir (98). Ortalama genel sağ kalım süreleri 40 ay (1-114 ay arası) olarak bulunmuş. Tedavi gecikmeleri 4-12 haftalık sürelerle sınıflanmış. Çalışmada ortalama yaş 55 (26-88 arası) olarak belirlenmiş. Üç gecikme grubu arasında 4 hf tan kısa süreli gecikme de bir miktar daha uzun survey belirlenmiş ancak istatistiki olarak fark bulunmamıştır.

Metastatik KHDAK hastalarındaki genel sağkalım incelendiğinde ise vaka sayısının KHDAK'de az olması nedeniyle istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte tedavi aksaması en fazla olan grupta tedavi aksaması olmayan grup arasında genel sağkalımda 2 kattan fazla fark bulunmaktadır. Tedavi süresini 110 gün altında tamamlayan grupta genel sağkalım  $9.4\pm 2.6$  ay olarak belirlenirken, tedavi süresini 110-150 gün arasında tamamlayan grupta genel sağkalım  $15.2\pm 3.3$  ay olarak belirlendi. Tedavi süresini 150 günden daha uzun sürede tamamlayan grupta ise genel sağkalım  $21.8\pm 5.9$  ay olarak belirlendi ( $p=0.21$ ).

Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde tedavideki gecikmenin net olarak sağkalıma etkisi gösterilememiş tedavideki gecikme arttıkça sağkalımda bir miktar uzama gösterilmiştir. Ayrıca ABD'de yapılan benzer çalışmalarda da yine tedavi gecikme zamanı ile sağkalım arasında belirgin bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (102).

Bizim hastalarımızda tedavi zamanında uzama ve doz yoğunluğundaki düşme ile prognozun olumsuz etkilenmemesi kemoterapide ideal ilaç dozu kavramının tartışılması gerektiğini göstermektedir. İlaç dozu bulma çalışmaları faz-1 çalışmalarıdır. Onkolojide maksimum tolere edilebilen doz uygulanmaya çalışılır ve genel populasyon için genellikle metrekare üzerinden hesaplanan bir doz belirlenir. Bu çalışmalar kemoterapi ilaçlarının üretildiği ülkelerde yapılmaktadır. Bu ülkeler de genellikle Amerika ve Avrupa ülkeleridir. Fakat ilacın yan etkileri ve tolere edilebilen dozu ırklar arasında farklılıklar göstermektedir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada; Amerika ve Avrupa'da tedavide önerilen optimal docetaxel dozu 100 mg/m<sup>2</sup> 3 haftada bir iken, Japonya'da 60 mg/m<sup>2</sup> 3 haftada bir olarak uygulanmıştır. Japonya'da daha yüksek dozlara çıkıldığında çok ciddi hematolojik toksisiteler gözlemlenmiştir(103). Kemoterapi ilaçlarının Türk toplumu için optimal dozu belirlenmiş değildir. Bizler de batılıların önerdiği doz şemalarını genelde kullanmaktayız. Bizim çalışmamızda da metastatik meme kanserli ve metastatik KHDAK'li hastaların %66.6 sında tedavide gecikmelerin yaşanması ve tedavideki gecikmelerin prognozu olumsuz etkilememesi hatta tedavisi geciken hastalarının prognozlarının vaka azlığı nedeniyle istatistiki olarak yansımamasına rağmen daha iyi olması, batı toplumlarında belirlenen ilaç dozlarının birebir ülkemiz popülasyonunda uygulanabilirliğini sorgulanır hale getirmektedir.

Diğer yandan metastatik meme kanserli ve metastatik KHDAK hastalarının %33.3 ünde tedavi gecikmesinin yaşanmadığı gözlenmiştir. Bu aynı toplum içinde bile kemoterapi ilaç toleransı açısından heterojenitenin ihmal edilmeyecek düzeyde olduğunu göstermektedir. Kemoterapiden optimal yarar elde edilebilmesi için belki de tolere edilebilen maksimum dozun her kemoterapi seansında tekrar planlanması, her hasta için bireysel olarak irdelenmesi gerekebilir.

Bizim çalışmamızda sadece kemoterapi gecikmesi olan hastalar alınmış ve kemoterapi nedeniyle tedavi zamanı aksaması olanlara hematolojik büyüme faktörü uygulanmamıştır. Bu nedenle tedavi aksaması olan hastalarda hematolojik büyüme faktörü kullanarak tedavi aksamasının önüne geçerek doz yoğunluğunu arttırmanın prognoza etki edip etmediğini bu çalışma göstermemektedir. Hematolojik büyüme faktörü ile alakalı ;tümör büyümesini arttırabilmesi, metastaz ve otokrin ve parakrin mekanizmalarla invazyon yaptığına dair çeşitli tartışmalar vardır (104).

Ayrıca çalışmamız sonucunda metastatik meme kanseri ve metastatik KHDAK'de her ikisinde birden yaş, cinsiyet, opere olma, RT alma, adjuvan tedavi alma ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda metastatik meme kanserinde ve metastatik KHDAK'de tedavi aksamalarının prognoza olumsuz etkisinin olmadığını gördük. Bunun sebebinin hastanın tolere edilebilir maksimum doza ulaşmış olması, literatürde görülen orandan daha düşük dozda ilaç almasına rağmen kendi bireysel doz yoğunluğuna ulaşmış olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca kemoterapi ilaçlarının dozlarının da mümkün olduğunca

bireyselleştirilmesi gerektiği, her hasta için kalıplara mutlaka uyulmasının mümkün olmadığı görüşündeyiz.



## 6. ÖZET

### **Metastatik Meme Kanserinde ve Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Aksamalarının Prognosa Etkisi**

**Amaç:** Çalışmamızın amacı metastatik meme kanseri ve metastatik KHDAK tanısı almış olgularda tedavi sürelerinin aksamaları ile genel sağkalım süreleri ve progresyonsuz sağkalım süreleri üzerinde etkilerinin değerlendirilmesi.

**Hastalar ve Yöntem:**Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen 150 metastatik meme kanserli hasta ile 45 metastatik KHDAK'li hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek hastaların 6 kür tedaviyi tamamlama sürelerine göre <110 gün 110-150 gün >150 gün olarak üç grupta incelenmişlerdir.Ayrıca hastaların yaşları cinsiyetleri adjuvant tedavi alma durumları,opere olma durumları,RT alma durumları ile progresyonsuz sağkalım süreleri ve genel sağkalım süreleri incelenmiştir.

**Metastatik Meme Kanserli Hastaların Bulguları:** 150 metastatik meme kanserli hastanın 50'si tedavisini <110 gün sürede,50'si 110-150 gün arasında 50'si de >150 günde tamamladı.150 hastanın 148'i (%98.7) kadın,2'si (% 1.3) erkekti.Hastaların yaşları 27-80 arasında değişmekte olup ortalama 52±11 di.150 hastanın 140'ı (%93.3) progrese olup 10'u (%6.7) stabil hastalık olarak değerlendirildi. Hastaların hastanın 109'u ( %72.7) adjuvan KT almıştı. Hastaların 143'ü (%95.3) opere olmuştu.Ayrıca hastaların 91'i (%60.7) RT almıştı.

Metastatik meme kanserli hastalarda tedavi sürelerine göre,RT alma durumlarına göre,adjuvan tedavi alma durumlarına göre ve opere olma durumlarına göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım süreleri değerlendirildi. İlk metastatik lezyonunun belirlendiği tomografi tarihi ile progresyonun gösterildiği tomografi tarihi arasındaki süre progresyonsuzsağkalım olarak belirlendi.Ortalama progresyonsuz sağkalım 11.7±1 ay olarak belirlendi.

Genel sağkalım süresi hastaların metastatik meme kanseri teşhisi almasından ölümüne,yaşayanlarda çalışmanın yapıldığı güne kadar geçen süre olarak belirlendi.

Metastatik meme kanserli hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 29 ay (yaklaşık 2.5 yıl ) olarak tespit edildi.

Metastatik meme kanserli hastanın 5 yıllık sağkalımı %20 olarak tespit edildi. Tedavi sürelerine göre genel sağkalım bakıldığında ise <110 gün  $26 \pm 6.6$  ay, 110-150 gün  $27.8 \pm 4.9$  ay ve >150 gün  $33.6 \pm 5.7$  ay olarak belirlendi. ( $p=0.19$ )

Metastatik meme kanserli bu hastaların adjuvan KT alanlarında genel sağkalım süresi  $26.7 \pm 3.3$  ay, adjuvan KT almayanlarında ise  $37.8.8 \pm 3.7$  ay olarak belirlendi ( $p=0.15$ ).

Metastatik meme kanserli hastaların opere olanlarda genel sağkalım  $29 \pm 4.2$  ay olarak belirlenirken, opere olmayanlarda ise genel sağkalım  $19.2 \pm 6.6$  ay olarak belirlendi ( $p=0.82$ ).

Metastatik meme kanserli hastalarda RT alanlarda genel sağkalım  $27.8 \pm 3.3$  ay, almayanlarda  $34.2 \pm 7.6$  ay olarak belirlendi ( $p=0.199$ ).

**Metastatik KHDAK Hastaların Bulguları:** Metastatik KHDAK hastanın 15'i 6 kür tedavisini <110 gün sürede, 15'i 110-150 gün arasında 15'i de >150 günde tamamladı. 45 hastanın 38'i (%84.4) erkek, 7'si (% 15.6) kadındı. Hastaların yaşları 38-76 arasında değişmekte olup ortalama 45'di. Hastaların 4'ü (%8.9) opere olmuştu. 15 hasta (%33.3) RT almıştı.

45 metastatik KHDAK'li hastanın progresyonsuz sağkalım ortalaması ise  $6.7 \pm 0.2$  ay olarak belirlendi.

Hastaların ortalama genel sağkalım ı  $14.5 \pm 2.4$  ay ve 12 aylık sağkalım oranı ise %54 olarak bulundu.

Hastaların tedavi sürelerine göre genel sağkalımları karşılaştırıldığında <110 gün  $9.4 \pm 2.6$  ay, 110-150 gün  $15.2 \pm 3.3$  ay, >150 gün  $21.8 \pm 5.9$  ay olarak belirlendi ( $p=0.21$ ).

RT alma durumlarına göre bakılan genel sağkalım analizinde ise RT alanlarda genel sağkalım  $14.3 \pm 4.4$  ay ve almayanlarda  $15.2 \pm 3.8$  ay olarak belirlendi ( $p=0.39$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak hem metastatik meme kanserinde hem de metastik KHDAK de tedavideki gecikmelerin prognozu olumsuz etkilemediği bulunmuştur.



## 7. ABSTRACT

### **The Effect of Treatment Delay on Overall Survival and Progression-Free Survival With Metastatic Breast Cancer And Metastatic NSCLC Patients.**

**Objective:** To evaluate the effect of treatment delay on overall survival and progression-free survival with metastatic breast cancer and metastatic NSCLC patients.

**Patients and Methods:** We evaluated 150 metastatic breast cancer and 45 metastatic NSCLC patient files retrospectively with treatment time for 6 regimens therapy; <110 days, 110-150 days and >150 days. We evaluated also age, sex, history of adjuvant chemotherapy, radiotherapy and surgery, overall survival and progression-free survival.

**The Conclusion of metastatic breast cancer patients:** 50 of patients completed treatment at period of <110 days, 50 of completed 110-150 days between, 50 of completed > 150 days as all 150 metastatic breast cancer patients. 148 of (98.7%) 150 patients were women, 2 of (1.3%) were men. Patients age ranged between 27-80 and mean age was  $52 \pm 11$ . 140 (93.3%) of 150 patients progressed and 10 (6.7%) patients had stable disease. 109 (72.7%) of 150 patients received adjuvant chemotherapy and 41 (27.3%) were not received. 143 patients (95.3%) were operated and 7 (4.7%) were not. 91 (60.7%) of 150 patients received RT, 59 (39.3%) were not.

Progression-free survival was defined as  $11.7 \pm 1$  months at 150 metastatic breast cancer patients.

Median overall survival determined 29 months (about 2.5 years) at metastatic breast cancer patients. 5-year survival determined as 20% at 150 patients.

Overall survival was  $26 \pm 6.6$  months with treatment period <110 days,  $27.8 \pm 4.9$  months with 110-150 days, and  $33.6 \pm 5.7$  months determined at > 150 days. ( $p = 0.19$ )

Overall survival was  $26.7 \pm 3.3$  months at patients who have received adjuvant chemotherapy and  $37.8 \pm 3.7$  months who have not ( $p = 0.15$ ).

Overall survival was  $29 \pm 4.2$  months at patients who have operated and  $19.2 \pm 6.6$  months who have not ( $p = 0.82$ ).

Overall survival was  $27.8 \pm 3.3$  months at patients who have received RT and  $34.2 \pm 7.6$  months who have not ( $p = 0.199$ ).

**The Conclusion of metastatic NSCLC patients:** 15 of patients completed treatment for 6 regimens at period of <110 days, 15 of completed 110-150 days between, 15 of completed > 150 days as all 50 metastatic NSCLC patients. 38 (84.4%) of 45 patients were male and 7 (15.6%) were female. Patients age ranged between 38-76 and mean age was 45.

4 (8.9%) patients were operated, 41 (91.1%) were not. 15 patients (33.3%) received RT, 30 (66.7%) were not.

The progression-free survival was defined as  $6.7 \pm 0.2$  months at 45 metastatic NSCLC patients.

The progression-free survival compared to patients with duration of treatment; <110 days was  $4.3 \pm 0.3$  months, 110-150 days was  $7.6 \pm 0.4$  months and > 150 days was determined as  $8.6 \pm 1.6$  months ( $p = 0.023$ ).

The median overall survival determined  $14.5 \pm 2.4$  months at metastatic NSCLC patients.. 1-year overall survival determined as 54%.

We compared to the overall survival of patients according to treatment period; <110 days period was  $9.4 \pm 2.6$  months, 110-150 days period 's overall survival was  $15.2 \pm 3.3$  months, and >150 days overall survival was  $21.8 \pm 5.9$  months ( $p = 0.21$ ).

Overall survival was  $14.3 \pm 4.4$  months at patients who received RT and  $15.2 \pm 3.8$  months who were not ( $p = 0.39$ ).

**Conclusion:** We couldnt find significantly difference between survival and delay in treatment at both metastatic breastcancer and NSCLC.

## 8. KAYNAKLAR

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
3. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*. 2007 Jan;12(1):20-37.
4. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: *World Cancer Report*, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11-30.
8. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):1044-52.
9. Yilmaz HH, Yazihan N, Tunca D, Sevinc A, Olcayto EO, Ozgul N, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jan;41(1):10-6.
10. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakilinc H, Ozalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(6):1731-9.
11. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research* 1984; 44: 5940-58.
12. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25: 391-400.

13. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 21-43.
14. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
15. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001; 37: 83-92.
16. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Volume 10, IARC Pres, 2004: 1-344.
17. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
18. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21s-49s.
19. Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. In: *Disease of the breast*, editor. Harris JR, Morrow M, Lipmann ME, Osborne CK. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 541.
20. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
21. Thomas KW, Gould MK, Jett JR, Wilson KC. *Diagnosis and Staging of Non-small Cell Lung Cancer*. UP to date 2010 available at <http://www.uptodate.com>
22. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706-714.
23. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694-705.
24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3 2012 ([www.nccn.com](http://www.nccn.com)).
26. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30:419.

27. Moran T, Sequist LV. Timing of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with lung cancer with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30:3330.
28. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-50
29. Sandler A, Gray R, Perry MC ve ark. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevasizumab for non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2006;355:2542-2550
30. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S ve ark. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
31. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA ve ark. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009;15:5267-5273.
32. Gridelli C, Ciardiello F, Feld R ve ark. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib(E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer: The TORCH trial *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl 15)
33. Zhou C, Wu YL, Chen G ve ark. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-742.
34. Felip E, Gridelli C, Baas P ve ark. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011;22:1507-1519.
35. Crino L, Kim D, Riely GJ, ve ark. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-51 positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl 15): Abstract 7514
36. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A ve ark. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531
37. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A ve ark. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531 Nadler E, Yu E, Ravelo A ve ark. Bevasizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes from a U.S community practice network. *Oncologist* 2011;16:486-496.
38. Patel DJ, Hensing TA, Rademaker A, ve ark. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevasizumab as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284-3289.

39. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5116-5123.
40. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ ve ark. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl): Abstract 7507.
41. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M ve ark. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52:155-163
42. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L ve ark. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo controlled phase 3 study. *Lancet* 2009;1432-1440. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C ve ark. Maintenance pemetrexed plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-1440.
43. Kelley AS, Meier DE. Palliative care--a shifting paradigm. *N Engl J Med* 2010; 363:781.
44. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733.
45. Paz-Ares LG, Dediu FDP, Thomas M, Pujol J, Bidol Pi, Molinier O, Sahoo TP, Laac Ek, Reck M, Corral J, Melemed S, Joh W, Chouaki N, Zimmermann A, Visseren-Grul, C, Gridell C PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 2013 ;31,1-10
46. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012;344:e2718.
47. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-24.
48. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1940-9.
49. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1184-91.

50. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):973-9.
51. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1771-85.
52. Kane RL, Virnig BA, Shamliyan T, Wang SY, Tuttle TM, Wilt TJ. The impact of surgery, radiation, and systemic treatment on outcomes in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):130-3.
53. Hwang ES. The impact of surgery on ductal carcinoma in situ outcomes: the use of mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):197-9.
54. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):1993-2000.
55. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*. 2005 Aug;10(7):471-9.
56. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1284 -91
57. Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. *Clinical correlation on 547 patients*. *Cancer* 1986; 57: 1171 -80.
58. Kufe DW, Bast RC, Hait WN, et al. *Cancer Medicine 7*. BC Decker Inc. Hamilton, London, 2006.
59. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758 -67.
60. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, Phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 317 -22.
61. Deshmane V, Krishnamurthy S, Melemed AS, et al. Phase III double-blind trial of anastrozole compared with tamoxifen for locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4967 -73

62. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormone-dependent advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 119 -24
63. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2556 -66
64. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomized trials. *Br J Cancer* 2006 94: 1789 -96
65. Goss PE, Gwyn KM. Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2460 -70
66. Saphner T, Troxel AB, Tormey DC, et al. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1529 -35
67. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer . V.2. 2008. Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
68. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605 -13
69. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98: 229 -38
70. Lundgren S. Progestins in breast cancer treatment. A review. *Acta Oncol* 1992; 31:709-22
71. Allegra JC, Kiefer SM. Mechanisms of action of progestational agents. *Semin Oncol* 1985; 12: 2003 -5
72. Ingle JN. Estrogen as therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 133 -6
73. Dizdar O, Altundag K. Emerging drugs in metastatic breast cancer. *Expert Opin. Emerging Drugs* (2008) 14 (1): 85-98
74. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 776 -86
75. George SL, Hoogstraten B. Prognostic factors in the initial response to therapy by patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60: 731 -6



76. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92
77. Carrick S, Parker S, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003372
78. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812 -23
79. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950 -7
80. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177 -82
81. Hynes NE. Amplification and overexpression of the erbB-2 gene in human tumors: its involvement in tumor development, significance as a prognostic factor, and potential as a target for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 1993; 4: 19 -26
82. Dawood SS, Kristine B, Hortobagyi GN, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional based review. *ASCO Meeting Abstracts. J Clin Oncol* 2008; 26: 1018
83. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639 -48
84. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265 -74
85. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 36 -40
86. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3246 -50.
87. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter Phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889 -95

88. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759 -69
89. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783 -92
90. Vecht VJ, Hovestadt A, Verbiest HB et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994 Apr; 44 (4): 675-80
91. Sirven JL, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004 Dec; 79 (12): 1489-94
92. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; pp.1092-1126.
93. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
94. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol.* 2009 Nov; 33(5):315-8.
95. Ozmen V. Türkiye'de Meme Kanseri. In: Türkiye'de Kanser Kontrolü, editor. Tuncer M. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı; 2009. p. 385-90.
96. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: updated 2003. *J Clin Oncol* 2004 Jan 15; 22(2) :330-353. [PubMed:14691125] Epub 2003 Dec 22.
97. UpToDate 2015 Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer
98. Su Yon Jung, Susan M. Sereika, Faina Linkov, Adam Brufsky, Joel L. Weissfeld, Margaret Rosenzweig. The effect of delays in treatment for breast cancer metastasis on survival 8 July 2011 Springer Science+Business Media, LLC. 2011
99. Smith ER et al (2008) Breast cancer survival among economically disadvantaged women: the influences of delayed diagnosis and treatment on mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(10):2882–2890
100. Dennis CR, Gardner B, Lim B (1975) Analysis of survival and recurrence vs. patient and doctor delay in treatment of breast cancer. *Cancer* 35(3):714–720
101. Razvan Diaconescu, Chantal Lafond, Renaud Whittom, Treatment Delays in Non-small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Implications (*J Thorac Oncol.* 2011; 6: 1254–1259)

102. Yorio JT, Xie Y, Yan J, et al. Lung cancer diagnostic and treatment intervals in the United States: a health care disparity? *J Thorac Oncol* 2009;4:1322–1330.
103. Hirotsu Kenmotsu ve Yusuke Tanigawara, Pharmacokinetics, Dynamics and toxicity of docetaxel: why Japanese dose differs from the Western dose, *Cancer science* (2015)
104. Yoshiki Uemura, Makoto Kobayashi, Hideshi Nakata, Tetsuya Kubota; Effects of G-CSF and M-CSF on tumor progression of lung cancer, *Internal Journal of molecular medicine* 18:365-373.2006

