

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER  
KANSERLİ HASTALARDA KEMOTERAPİ TEDAVİSİ  
SONUÇLARIMIZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. ZEYNEP HANDE TURNA**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ABDULKADİR KARIŞMAZ**

**İSTANBUL 2013**

## TEŞEKKÜR

*Bu tez çalışmasının yapım ve yazımının her aşamasında benden yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr Zeynep Hande Turna'ya,*

*Eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma,*

*Beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,*

*Dosyalara ulaşmamda yardımcı olan Sayın Emin yüksel'e,*

*Bana her zaman destek olan çok değerli aileme teşekkür ederim.*

*Dr. ABDULKADİR KARİŞMAZ*

## İÇİNDEKİLER

<b>Giriş ve Amaç .....</b>	<b>1</b>
<b>Genel bilgiler .....</b>	<b>3</b>
<b>Bulgular .....</b>	<b>15</b>
<b>Tartışma .....</b>	<b>39</b>
<b>Özet .....</b>	<b>44</b>
<b>Kaynaklar.....</b>	<b>46</b>

## **KISALTMALAR**

KHDAK:Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHAK:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

EGFR-1:Epidermal growth factor receptor-1

ALK:Anaplastic lymphoma kinase

TKI:Tirozin kinaz inhibitörleri

VEGF:Vasküler Endothelial Growth Factor

FAD: U.S. Food and Drug Administration

NSCLC:Non-Small Cell Lung Cancer

TNM:Tumor-Node-Methastazis

ASCO:American Society of Clinical Oncology

NCCN:National Cancer Comprehensive Network

ESMO :European Society of Medical Oncology

VKI: Vücut kitle indeksi

VATS: Video Assisted Thoracic Surgery

BT:Bilgisayarlı Tomografi

MRI:Manyetik Rezonance Imaging

EBUS:Endobronşial Ultrasonografi

EUS:Endoskopik Ultrasonografi

KT:Kemoterapi

# GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri hem erkek hem de kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı (KHDAK) kanserler 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.

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.

Metastatik KHDAK hastalarında günümüzdeki standart sistemik tedavi platin bazlı bir kombinasyon rejimidir. Cisplatin veya carboplatinin yanında eteposid, dosetaksel, paclitaksel, vinorelbine, gemsitabin ve pemetrexed gibi ajanlarla kombinasyon yapılabilmektedir. Platinin yanına kombine edilen ajanın seçimi genellikle ilacın toksisite profili ve hastanın toleransı göz önüne alınarak belirlenmektedir. Performansı kötü ve yaşlı olgularda ise tedavi monoterapi olarak uygulanabilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise KHDAK tanısı almış olgularda histolojik alt tipin ve moleküler özelliklerin bilinmesinin, uygulanacak sistemik tedavinin seçilmesi ve prognoz açısından önemi olduğu saptanmıştır.

Epidermal growth factor receptor-1'in (EGFR-1) belirli mutasyonunu taşıyan adenokarsinomlarda erlotinib gibi EGFR-1 tirozin kinaz inhibitörlerinin sistemik kemoterapiden daha etkili olduğunun gösterilmesi ve pemetrexed'in skuamöz hücreli dışı

tümörlerde daha etkili olduğunun saptanması, KHDAK'nde sistemik tedavi seçiminde histolojik alt tip ve moleküler özelliklerin önemini gündeme getirmiştir.

Bu çalışmanın amacı 2005 yılı ve sonrasında metastatik KHDAK tanısı almış olgularda farklı histolojik alt tiplere göre uygulanan birinci seri sistemik kemoterapi ile elde edilen yanıt oranlarını, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini belirleyebilmektir.

# GENEL BİLGİLER

## Epidemiyoloji

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 (1). Akciğer kanseri insidansı, kadınlarda 1960 yılında 6/100000 iken, 1990 yılında bu oran  $> 40/100000$  olarak bildirilmiştir (2). 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 (3). Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın ve erkekte en sık görülen ikinci kanserdir (4). Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda sıklık açısından 7. sıradadır (5).

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 (6).

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 (7).

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 (8).

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 (9).

Sınırlı evre KHAK'de tedavi sistemik kemoterapi ve radyoterapi iken, yaygın evrede genelde platin bazlı sistemik kemoterapiler ve palyatif amaçlı radyoterapi kullanılır (8).

## **Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması:**

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. Primer akciğer kanseri 4 major tipe ayrılır (7):

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

### **AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME**

Akciğer kanserinin tanıyı takiben uygun bir şekilde evrelendirilmesi, tedavi yönteminin seçilmesi ve prognoz açısından önemlidir. KHAK'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 (10).

**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, trakea özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör; veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodülleri

**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:** Karsı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karsı 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 1: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 (11-12).

## **KHDAK TEDAVİSİ**

Akciğer kanserli hastaların tedavisi hücre tipine, (KHDAK ve KHAK) tümör evresine, moleküler özelliklerine ve hastanın genel medikal durumunun değerlendirilmesine göre değişir (13).

Evre 1, 2 ve 3 KHDAK'nde tedavi genellikle cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ya da bunların kombinasyonu ile yürütülür. Buna karşın metastatik (Evre 4) hastalıkta ise primer tedavi sistemik kemoterapidir. Palyatif sistemik tedavi ayrıca birinci tedaviden sonra relapsla gelen ileri evre kanserlerde kullanılır (13).

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 (13).

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 (13).

**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 (14).

**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(15).

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 (15).

Bazı durumlarda genotip testinin sonuçları gelmeden tedaviye başlanması gerekebilir. Bu durumda sistemik kemoterapi endikedir. Genetik testin sonuçlarına ulaşmak mümkün olduğunda tedavi planı yeniden değerlendirilmelidir (14-15).

**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 (15).

EGFR-TKI genellikle platin bazlı kemoterapi ile kombine edilmez. Çünkü bu kombinasyonlar EGFR-TKI'ne sensitif hastalarda bile sağkalımı uzatmamaktadır (15).

Önemli bir toksisite bulunmadığı sürece EGFR-TKI ile tedaviye, progresyon kanıtı oluncaya kadar devam edilir (15).

**ALK-EML4 füzyon onkogeni pozitif hastalar:** Crizotinib, ALK TKI'dür. ALK-EML4 füzyon onkogeni içeren tümörü olan hastalarda ilk tedavi olarak tercih edilir(15).

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 (16)??

Önemli bir toksisite bulunmadığı sürece crizotinib ile tedaviye progresyon kanıtı oluncaya kadar devam edilir(16).????

## **METASTATİK HASTALIKTA KEMOTERAPİ**

Performansı iyi olan metastatik evredeki KHDAK olgularının platin bazlı kemoterapi rejimlerinden fayda gördüğü gösterilmiştir (13).

Platin (cisplatin ve carboplatin), taksanlar (paclitaksel ve dosetaksel), vinorelbine, etoposid, gemicitabine ve pemetrexed gibi kemoterapötikler ile kombine edilebilir. Bu ajanlarla yapılan kombinasyonlar, %30-40 oranında değişen 1 yıllık sağkalım sağlamakta ve monoterapiye üstünlük göstermektedir. Bu kombinasyonlar carboplatin-paclitaksel; cisplatin-dosetaksel; cisplatin-gemicitabine; cisplatin-vinorelbin; cisplatin-pemetrexed; cisplatin-etoposid şeklinde olabilir. Bir çok faz III çalışma da platinle yapılan kombinasyon kemoterapilerinin birbirlerine benzer cevap oranı ve sağkalım sağladığını göstermiştir. Carboplatin-gemicitabine, carboplatin-docetaksel, carboplatin-pemetrexed, gemicitabine-vinorelbine, gemicitabine-docetaksel kombinasyonları uygulanabilecek seçenekler arasındadır (13).

## **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(17).

EGFR-1'in tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden erlotinib, lokal ileri veya metastatik KHDAK'nin tedavisinde en az bir seri kemoterapi sonrası kullanılma onayını 2004 yılında almıştır (1). Birinci seride kullanımı ise EGFR aktivasyon mutasyonu veya aşırı ekspresyonu olan KHDAK'de IPASS çalışmasına dayanarak önerilmektedir. Faz III randomize bir çalışma olan IPASS çalışmasında birinci seride erlotinib kullanılan ve alt grup analizlerinde EGFR mutasyonu olan grupta cevap oranları ( %71.7'ye karşı %47.3), progresyonsuz sağkalım (%24.9'a karşı %6.7 ) oranları, birinci seride paclitaxel-carboplatin alan gruba göre daha yüksek bulunmuş; bunun yanında yan etkiler de kemoterapi koluna göre daha az gözlenmiştir (18).

Batıda yaşayan insanlarda 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 (19).

TORCH çalışmasına dayanarak ileri evre skuamöz olmayan KHDAK'de, EGFR mutasyonuna tedavi öncesi bakılması önerilmektedir. EGFR mutasyonu olmayanlarda ilk basamakta sistemik kemoterapi kullanılması, ilk basamakta erlotinib kullanılmasına göre daha üstün bulunmuştur. Mutasyonu olmayıp ilk seri kemoterapi alanlarda sağkalım 10.8 ay bulunurken, mutasyon olmayıp birinci seride erlotinib kullananlarda 7.7 ay bulunmuştur (20). EGFR mutasyonu olup erlotinib kullananların progresyonsuz sağkalımlarının uzadığını gösteren bir diğer çalışma da OPTIMAL çalışmasıdır (21).

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 (22).

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 (23).

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 (13).

## **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 (25).

Faz III randomize bir çalışma olan 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 (26,33).

İdame tedavisinin sağkalımı veya yaşam kalitesini arttırdığı veya progresyonda kullanılan ikinci seri tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (27).

Faz III randomize bir çalışmada birinci seri cisplatin-gemcitabin sonrası gemcitabin veya elotinib ile yapılan idame tedavisinde progresyona kadar geçen sürenin, gemcitabin idamesi yapılanlarda 3.8 ay, erlotinib idamesi alanlarda 2.9 ay ve placebo kullanılanlarda ise 1.9 ay olduğu saptanmıştır (28).

Bir başka faz III çalışmada ise birinci seri cisplatin-gemcitabin sonrası gemcitabin idamesinin destek tedavisi ile karşılaştırılmasında progresyona kadar geçen zamanda gemcitabin alanlarda üstünlük sağlanmış, ancak genel sağkalım avantajı gösterilememiştir (29).

NCCN klavuzu idame tedavisinde gemcitabin kullanımını önermektedir (13).

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 (30).

FDA erlotinib ve pemetrexed'in idame tedavisinde kullanımına onay vermiştir (13).



## 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 (13).

Gen mutasyonu bulunmayan hastalarda seçenekler sitotoksik kemoterapi, EGFR tirozin kinaz küçük molekül inhibitörleri ve semptomları tek bir anatomik bölgeye sınırlı hastalarda radyoterapi olarak sıralanabilir. Crizotinib'in ALK füzyon onkogeni bulunmayan hastalarda ikinci seri kemoterapi olarak kullanılmasına dair veri bulunmamaktadır (15).

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 (13).

**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 (13).

- Docetaxel destek tedavisine göre surviyi uzatır ve haftalık planlama 3 haftada bir verilen daha yüksek dozlara göre daha iyi tolere edilir (13-18).

- Non-skuamöz histolojisi olan hastalarda pemetrexed, docetaxel kadar efektif ancak daha az toksik gibi görünmektedir (18).

- Kombinasyon kemoterapisi daha önceden tedavi alan hastalarda tek ajanlı kemoterapiye oranla genel surviyi uzatmamaktadır (13).

- EGFR-TKI, küçük moleküllü EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile sitotoksik kemoterapi rejimi başarısız olan hastalarda ikinci seri terapi olarak geliştirilmiştir (19).

- Faz 3 çalışmada erlotinib, destek tedavisine göre sağkalımı anlamlı olarak uzatmıştır. Diğer çalışmaların sonuçlarıyla kıyaslandığında survideki uzama, ikinci seri kemoterapötik ilaçlara benzer düzeydedir (21).

- Faz 3 çalışmanın birinde gefitinib'in genel survideki etkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak gösterilmemiştir de, gefitinib'in erlotinib ya da kemoterapi kadar efektif olduğuna dair yeterince kanıt bulunmaktadır (21).

## **PALYATİF TEDAVİ**

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) (31-32).

# BULGULAR

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 01.01.2005-01.09.2010 tarihleri arasında takip edilen hastalardan dosyasına ulaşılabilen Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tanısı almış 62'si kadın toplam 300 hasta alınmıştır.

Olguların dosyaları retrospektif olarak taranarak hastaların demografik özellikleri, sigara içme durumu, tümör tipi, yeri, boyutu, hastalığın evresi , birinci seride uygulanan kemoterapi tipi ve kür sayısı, tedavi yanıt oranları, progresyona kadar geçen zaman ve genel sağkalım süreleri belirlendi. Dosyalardan ulaşılamayan bilgiler ise dosyada veya bilgi işlemede kayıtlı telefonlarından aranarak ulaşılabilen hasta ve hasta yakınları ile yapılan görüşmelerle tamamlanmaya çalışıldı. Hastaların adı soyadı, yaşı cinsiyeti, mesleği, telefonu, dosya numarası ,hastane protokolü ve TC kimlik nosu, sigara içip içmedikleri ve içiyorlarsa miktarı (paket/yıl) sorgulandı.

## **Tanısal teknikler:**

Hastaların teşhis tarihleri ve teşhis yöntemleri (bronkoskopik biopsi,transtorasik ince iğne aspirasyon biopsisi, mediastinoskopi, torakotomi, balgam sitolojisi ve diğer yöntemler olmak üzere) sorgulandı.

## **İstatistiksel değerlendirme:**

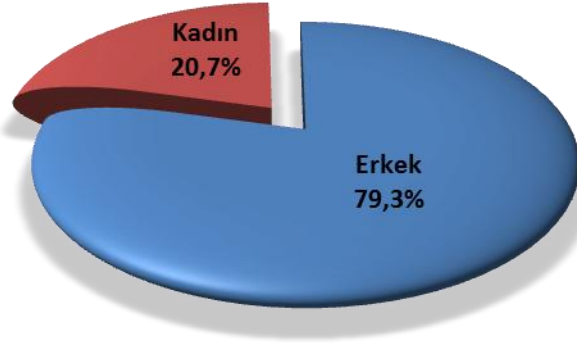
Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS 16.0 (Windows) programı kullanıldı. Olguların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım analizleri *Kaplan-Meier* yöntemi ile belirlendi. Değişkenler ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişkiyi belirlemek için *log-rank* regresyon analizi kullanıldı . P değerinin 0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## Hastaların genel özellikleri

Hastaların %79,3'ü (238) erkek, %20,7'si (62) kadın olup yaşları 43-83 arasında değişmektedir. Hastaların cinsiyete göre dağılımları Tablo-2 de görülmektedir.

**Tablo-2. Cinsiyete göre dağılım**

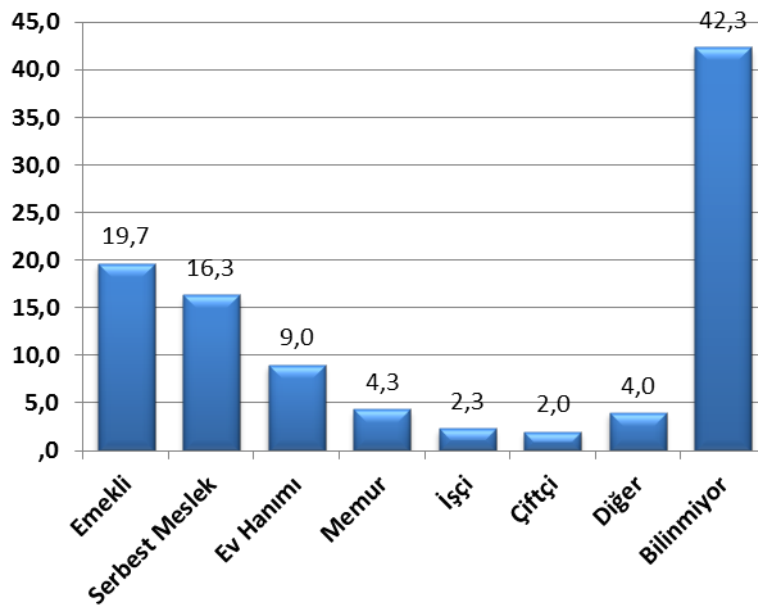
Cinsiyet	Sayı (n)	(%)
Kadın	62	20,7
Erkek	238	79,3
Toplam	300	100



Olgulardan 59 tanesinin (%19,7) emekli, 49 tanesinin (%16,3) serbest meslekle uğraştığı, 27 tanesinin (%9) ev hanımı olduğu, 13 hastanın (%4,3) memur, 7 hastanın (%2,3) işçi, 6 hastanın (%2) çiftçi, ve 12 hastanın (%4) farklı meslek sahibi olduğu belirlendi. Olguların 127 tanesinin (%42,3 ) ise meslek durumuna retrospektif dosya bilgilerinden ulaşılamadı. Hastaların mesleklere göre dağılımı Tablo-3'te görülmektedir.

**Tablo-3. Mesleğe göre dağılım**

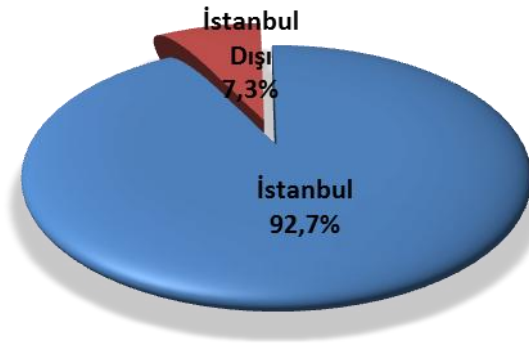
Meslek	Sayı (n)	(%)
Emekli	59	19,7
Serbest Meslek	49	16,3
Ev Hanımı	27	9
Memur	13	4,3
İşçi	7	2,3
Çiftçi	6	2
Diğer	12	4
Bilinmiyor	127	42,3
Toplam	300	100



Hastaların 278'i (%92,7) İstanbul'da yaşarken, 22 tanesi (%7.3) İstanbul dışında ikamet etmekteydi.Yaşadığı şehre göre dağılım Tablo-4'te görülmektedir.

**Tablo-4. Yaşadığı yere göre dağılım**

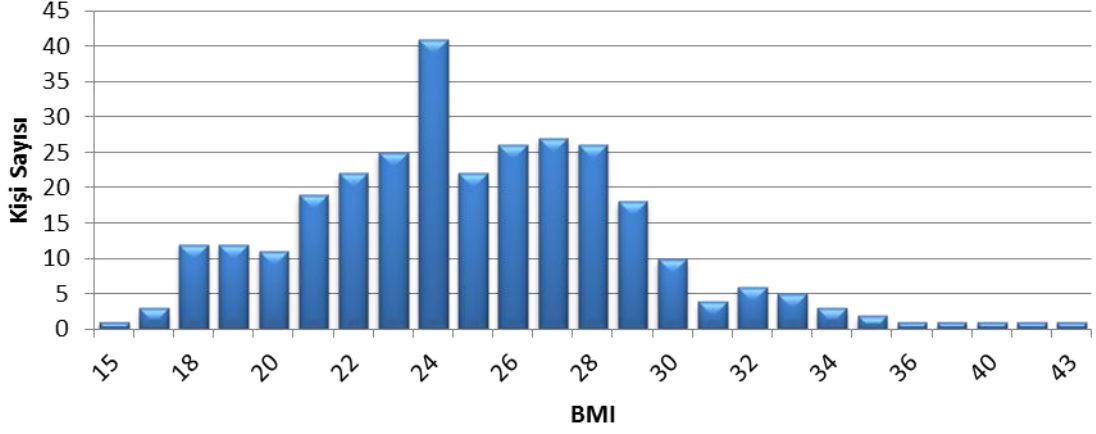
Yaşadığı Yer	Sayı (n)	(%)
İstanbul	278	92,7
İstanbul Dışı	22	7,3
Toplam	300	100



Olguların vücut kitle indeksi ortalaması (VKİ)  $25,1 \pm 4,3$  (min:15- max:43) olarak hesaplandı..VKİ'ne göre dağılım Tablo-5'te görülmektedir.

**Tablo-5. Vücut Kitle İndeksine göre dağılım,**

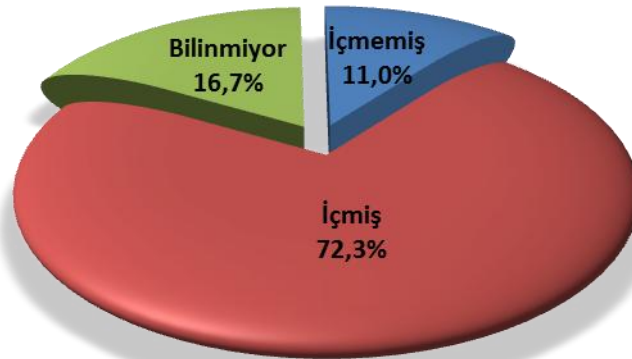
Vücut Kitle İndeksi	Sayı (n)	(%)
<19,9	28	9,3
20-24,9	118	39,3
25-29,9	119	39,7
30-34,9	28	9,3
>35	7	2,3
Toplam	300	100



217 olgunun sigara içtiği (%72,3) 33 olgunun içmediği (%11) saptandı.Olgulardan 50 tanesinin (%16,7) ise sigara içme durumu bilinmiyordu.Sigara içme durumuna göre dağılım Tablo-6’da görülmektedir.

**Tablo-6. Sigara İçme Durumuna Göre Dağılım**

Sigara içme Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
İçmemiş	33	11
İçmiş	217	72,3
Bilinmiyor	50	16,7
Toplam	300	100



Sigara tüketimi miktar olarak ortalama 51,3 ( $\pm 29,1$ ) paket/yıl olarak hesaplandı. Sigara tüketim durumuna göre dağılım Tablo-7’de görülmektedir.

**Tablo-7. Yıllık Sigara Tüketim Durumuna Göre Dağılım**

<b>Sigara (Paket Yıl)</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>(%)</b>
İçmemiş +Bilinmiyor	84	28
1-20	24	8
21-40	77	25,7
41-60	63	21
61-80	25	8,3
>81	27	9
Toplam	300	100

**Tümör Özellikleri:**

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin histopatolojik alt tipleri incelendiğinde 76 olgu (%25,3) skuamöz hücreli karsinom, 159 olgu (%53) adenokarsinom, 5 olgu (%1,7) büyük hücreli karsinom, 17 olgu (%5,7) mikst hücreli karsinom idi. Olguların 43’ünde (%14,3) ise ise küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin alt tipi belirlenmemiştir.

**Tablo-8. Histolojik Alt Tipler**

<b>Histolojik Alt Tip</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>(%)</b>
Squamöz	76	25,3
Büyük Hücreli	5	1,7
Adenoca	159	53
Mikst	17	5,7
Alt tiplene Yapılmamış	43	14,3
Toplam	300	100



### **Akciğer Kanseri Teşhis Yöntemleri:**

Akciğer kanseri tanısına ulaşmak için kullanılan teşhis yöntemi; 95 hastada (%31,7) transbronşial biyopsi, 137 hastada (%45,7) transtorasik biyopsi, 12 hastada (%4) bronkoskopi, 10 hastada (%3,3) mediastinoskopi, 4 hastada (%1,3) torakotomi, 14 hastada (%4,7) balgam sitolojisi, , 4 hastada (%1,3) VATS, 16 hastada (%5.3) lobektomi, 8 hastada (%2.7) plevra biopsisi idi.

**Tablo-9. Tanı Konulan Yöntemler**

<b>Tanı konulan yöntem</b>	<b>Frekans (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Transbronşial biyopsi	95	31,7
Transtorasik biyopsi	137	45,7
VATS	4	1,3
Torakotomi	4	1,3
Balgam sitolojisi	14	4,7
Mediastinoskopi	10	3,3
Lobektomi	16	5,3
Bronkoskopi	12	4
Plevra biyopsisi	8	2,7
Toplam	300	100

245 hastada (%81,6) tek metastaz saptanırken 55 hastada (% 18,4) birden fazla metastaz mevcudiyeti gösterilmiştir. Belirlenen metastaz yerleri: Karaciğer:22; Plevra:22; Karşı Akciğer:40; Surrenal:29; Kemik:55; Beyin:43; Perikard:2; Birden fazla metastaz:55 şeklinde olmuştur.

**Tablo-10. Metastaz Yerleri**

Metastaz yeri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Surrenal	29	9,7
Kemik	59	19,7
Beyin	43	14,3
Karşı akciğer	40	13,3
Karaciğer	22	7,3
Kemik+Surrenal	10	3,3
Surrenal+Beyin	8	2,7
Kemik+Beyin	11	3,7
Kemik+Karaciğer	11	3,7
Beyin+Karaciğer+Surrenal	1	,3
Plevra	22	7,3
Karaciğer+Akciger	1	,3
Uzak lenf nodu	28	9,3
Perikard	2	,7
Karaciğer+Surrenal	4	1,3
Karaciğer+Beyin	4	1,3
Uzak lenf nodu + Kemik	4	1,3
Kemik + Akciğer	1	,3
Toplam	300	100

Olguların 234'ü (%78) ilk seride 4 ve daha fazla kur kemoterapi alırken, 66'sı (%22) 3 ve daha az sayıda kemoterapi almıştır.

**Tablo-11. Kemoterapi Kür Sayıları**

Kaç kur kemoterapi aldı?	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	5	1,7
2	20	6,7
3	41	13,7
4	118	39,3
5	20	6,7
6	95	31,7
8	1	,3
Toplam	300	100

Olguların birinci seri tedavide aldığı kemoterapiler tablo 12’de özetlenmiştir

**Tablo-12. İlk Seri Kemoterapi Uygulamaları**

İlk seri kemoterapi tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cisplatin+Etoposid	15	5
Cisplatin+Gemsitabin	132	44
Cisplatin+Doksetaksel	60	20
Taksotere+Carboplatin	25	8,3
Cisplatin+Vinorelbine	18	6
Vinorelbine	12	4
Doksetaksel	8	2,7
Carboplatin+Gemsitabin	14	4,7
Carboplatin	1	,3
Paklitaksel+Carboplatin	12	4
Erlotinib	1	,3
Pemetrexed	1	,3
Gemsitabin	1	,3
Toplam	300	100

İlk seri kemoterapi sonrası yapılan radyolojik değerlendirmede hastaların 82’si (%27,3) stabil, 136’sı (%45,3) progrese, 29’u kısmi yanıt, 2’si (%0,7) tam yanıt kabul edildi. 51 hastada (%17) radyolojik kontrol sonrası değerlendirme yapılamadı.

**Tablo-13. İlk Seri Kemoterapi Sonrası Oluşan Radyolojik Yanıt**

İlk kemoterapi sonrası oluşan radyolojik yanıt	Frekans (n)	Yüzde (%)
Stabil Hastalık	82	27,3
Progresyon	136	45,3
Değerlendirilemiyor	51	17
Kısmi Yanıt	29	9,7
Tam Yanıt	2	,7
Toplam	300	100

Kemoterapi tedavisi sırasında olguların 3'ü (%1) sigara içmeye devam ettiğini, 92'si sigarayı bıraktığını belirtti.205 olguda bu bilgiye ulaşılmadı.

**Tablo-14. Kemoterapi Alırken Sigaraya İçme Durumu**

<b>Kemoterapi alırken sigaraya devam etme durumu</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>(%)</b>
Evet	3	1
Hayır	92	30,7
Bilinmiyor	205	68,3
Toplam	300	100

Hastaların 175'i bir seri, 116'sı iki seri, 8'i üç seri, 1'i 4 seri kemoterapi almıştı.(Tablo15)

**Tablo-15. Alınan Tedavi Serileri Sayısı**

<b>Alınan Tedavi Seri Sayısı</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>(%)</b>
1	175	58,3
2	116	38,7
3	8	2,7
4	1	,3
Toplam	300	100

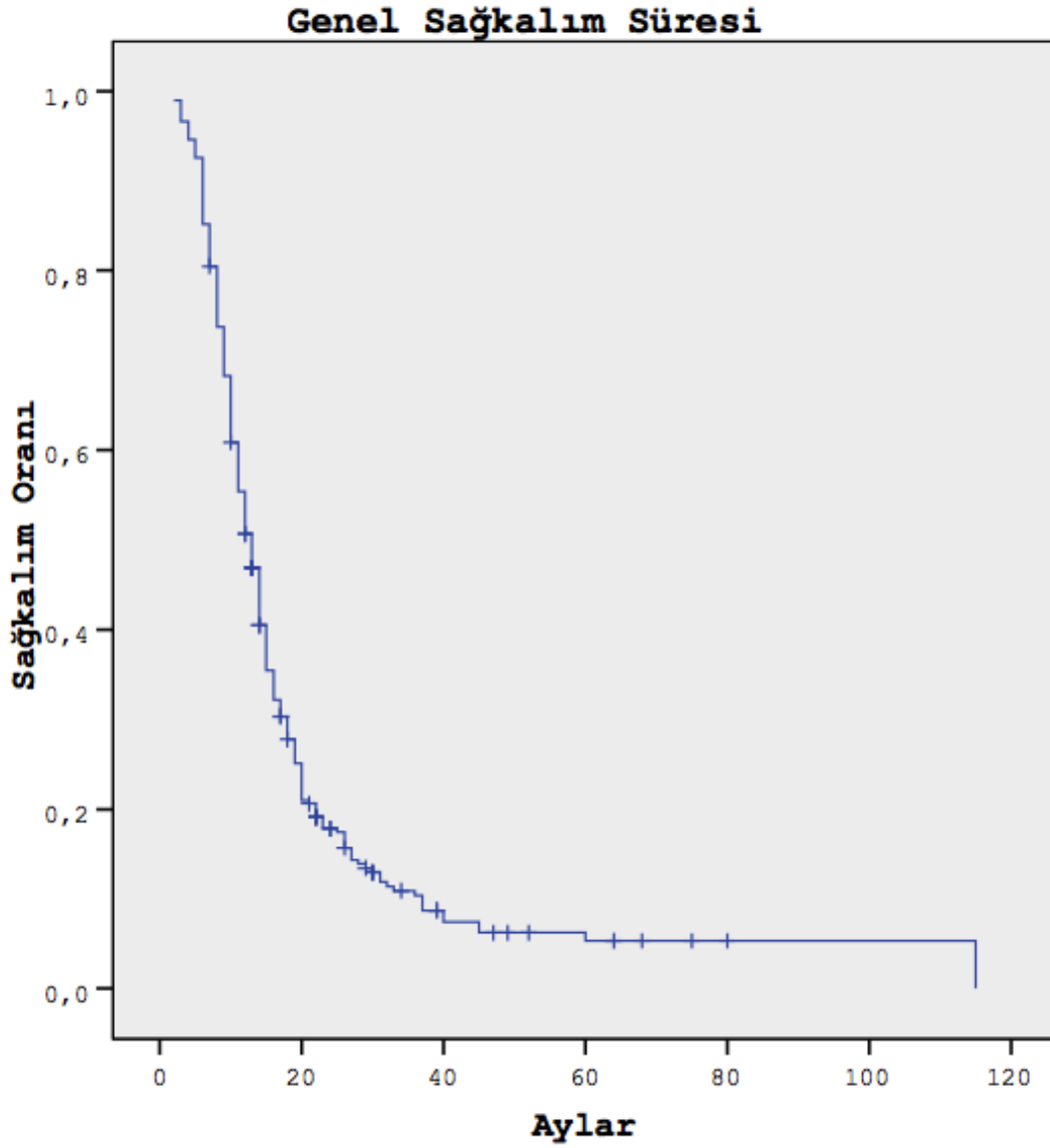
İkinci seride olguların 99'u tek ajan kemoterapisi, 27'si kombine kemoterapi tedavisi aldı.174 hastada ikinci seri kemoterapi verilmedi.

**Tablo-16. İkinci Seride Kullanılan Kemoterapi**

<b>İkinci seride kullanılan kemoterapi</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>(%)</b>
Almayan	174	58,0
Carboplatin	2	,7
Vinorelbine	23	7,7
Karboplatin+Gemsitabin	3	1,0
Cisplatin+Gemzar	10	3,3
Gemsitabin	5	1,7
Cisplatin+Etoposide	3	1,0
Dosetaksel	53	17,7
Taksotere+Karboplatin	5	1,7
Carboplatin+Navelbine	1	,3
Taksotere+Cisplatin	3	1,0
Pemetrexed	5	1,7
Topotekan	1	,3
Erlotinib	10	3,3
Cisplatin+Vinorelbin	1	,3
Karboplatin+Paklitaksel	1	,3
Toplam	300	100,0

Hastaların genel sağkalım süresi ortanca 13ay±0.6 (GA: 11.9-14.2 ) olarak saptanmıştır. Tüm hastalar için genel sağkalım süresi 1 numaralı grafikte izlenmektedir.

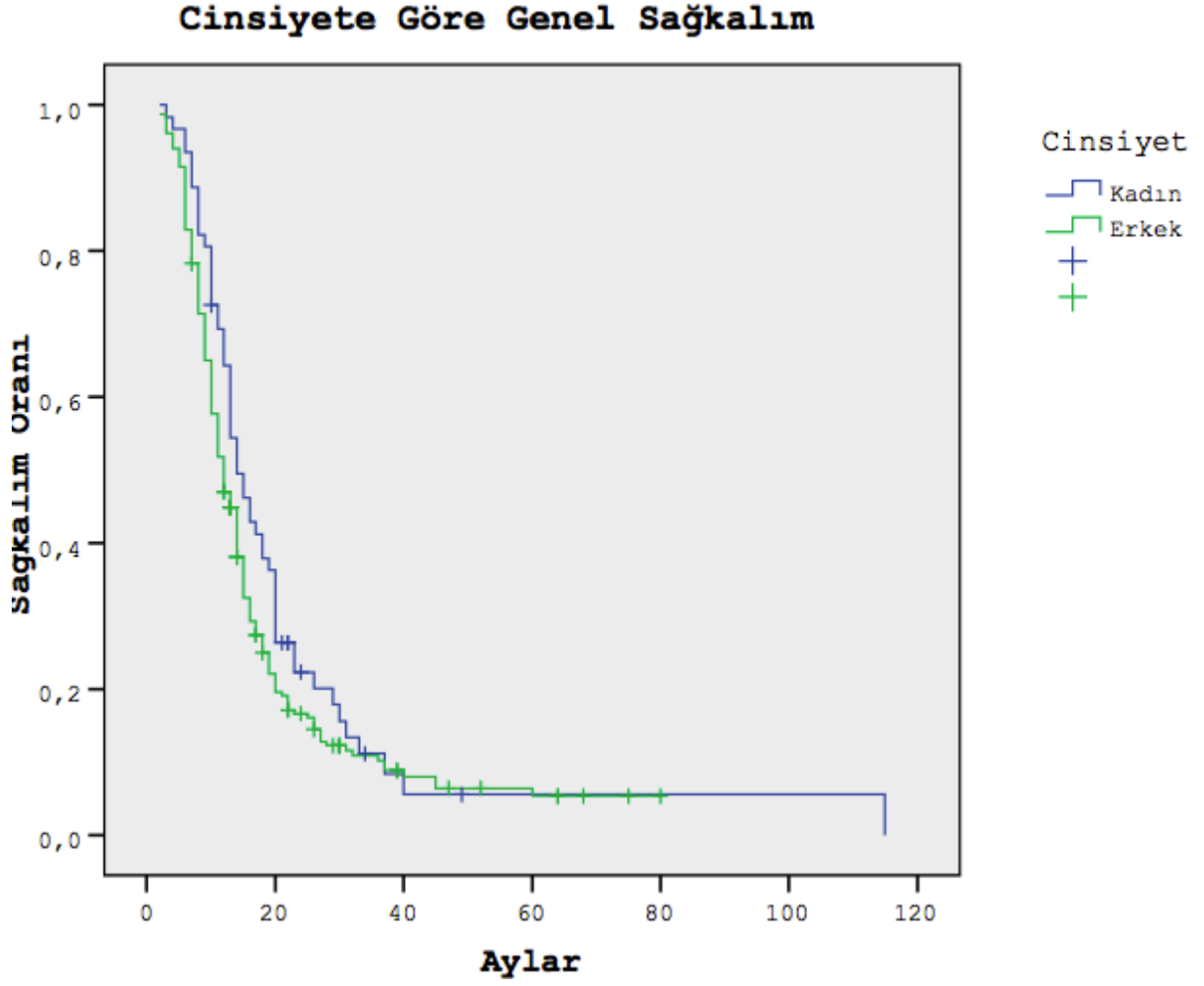
**Grafik 1:Tüm Olguların Genel Sağkalım Grafiği**



Genel sağkalım süresi her iki cins açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir. Cinsiyete göre genel sağkalım süreleri 2 numaralı grafikte görülmektedir.

Erkek ve kadınlar arasında genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.097$ )

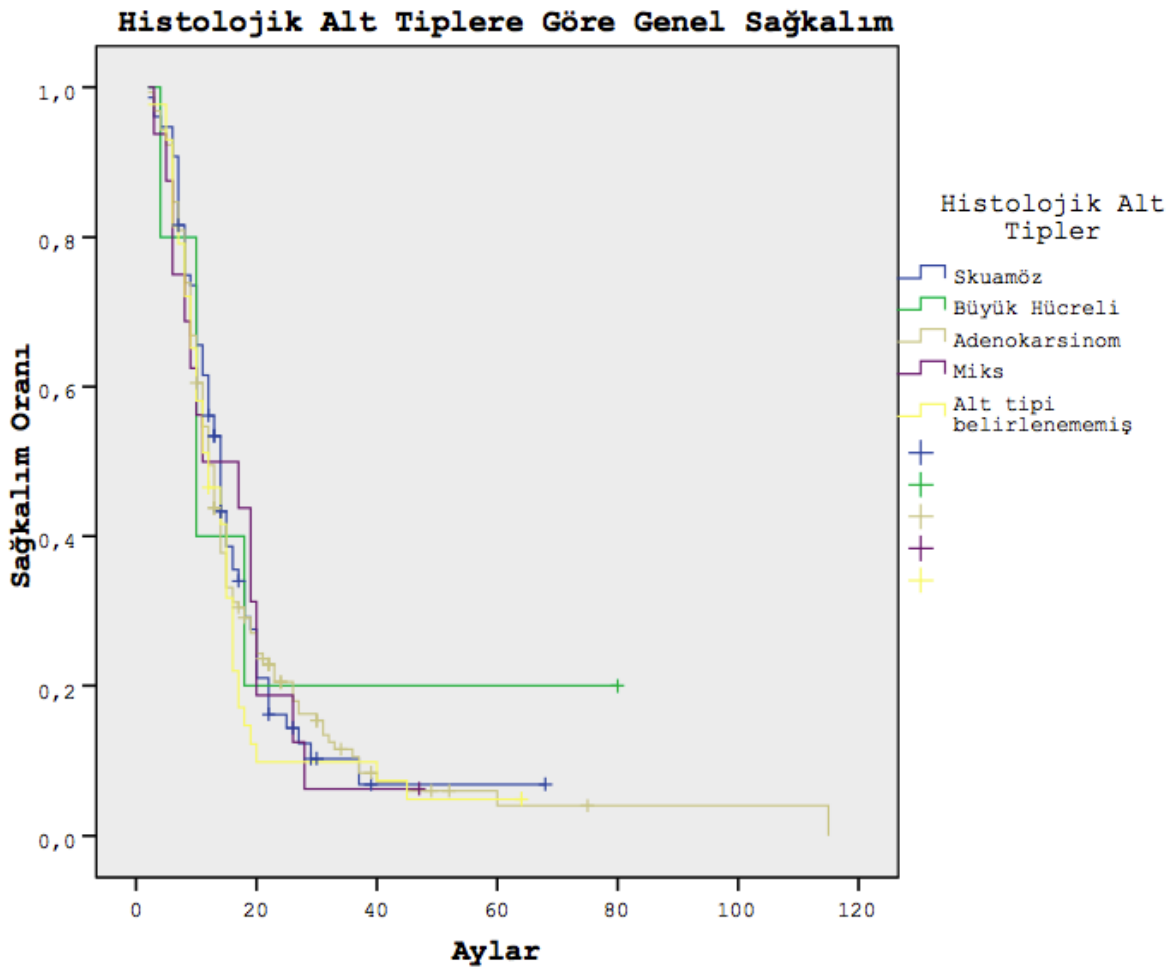
**Grafik 2: Cinsiyete Göre Genel Sağkalım Grafiği**



Histolojik alt tiplere göre ortanca sağkalım süreleri aşağıdaki grafikte görülmektedir.

Skumöz Hücreli karsinom için  $14 \pm 0.9$  ay (GA:12.2-15.8), adenokarsinom için  $12 \pm 0.7$  ay (GA:10.6-13.4), büyük hücreli karsinom için  $10 \pm 3.3$  ay (GA:3.6-16.4), miks tümörler için  $11 \pm 7$  ay (GA:0-24) olarak saptanmıştır. (Grafik:3)

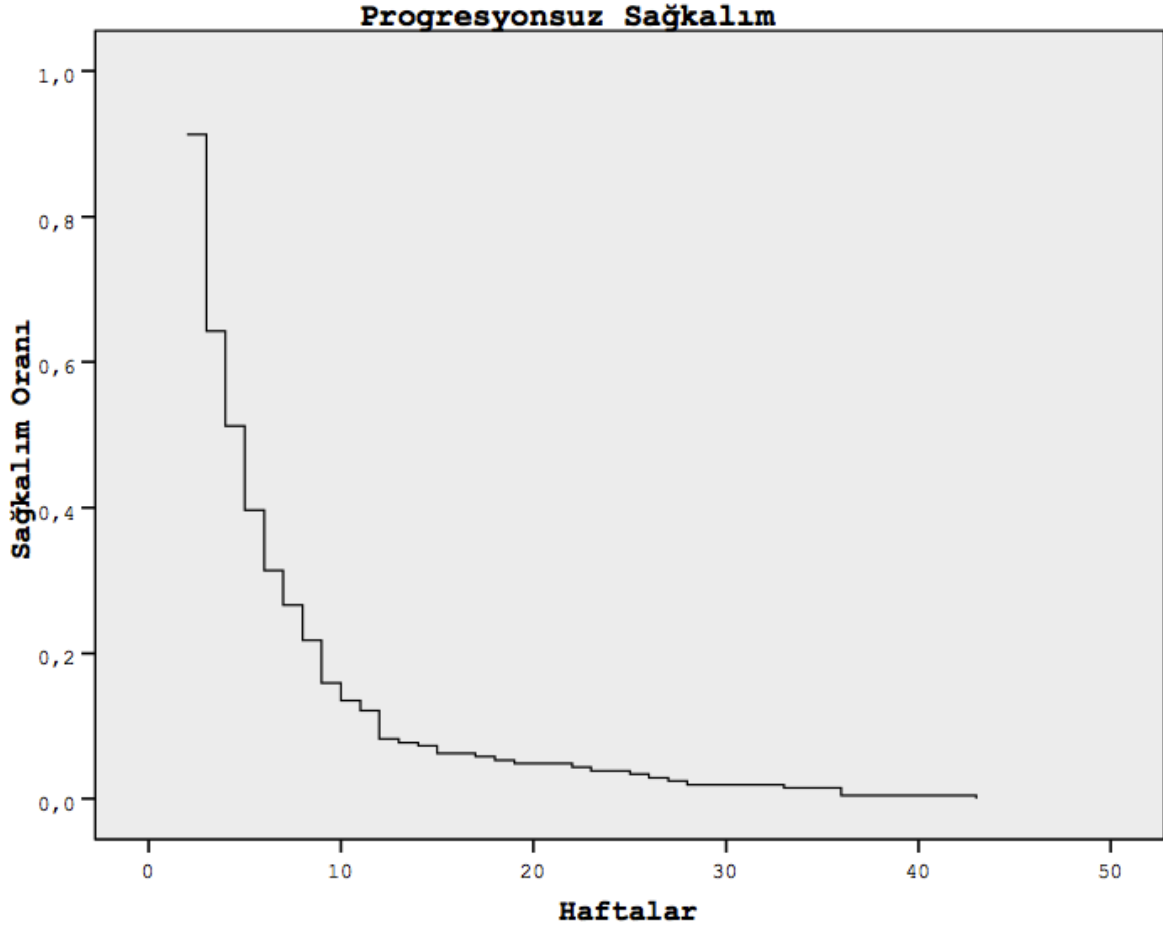
**Grafik 3: Histolojik Alt Tiplere Göre Genel Sağkalım**





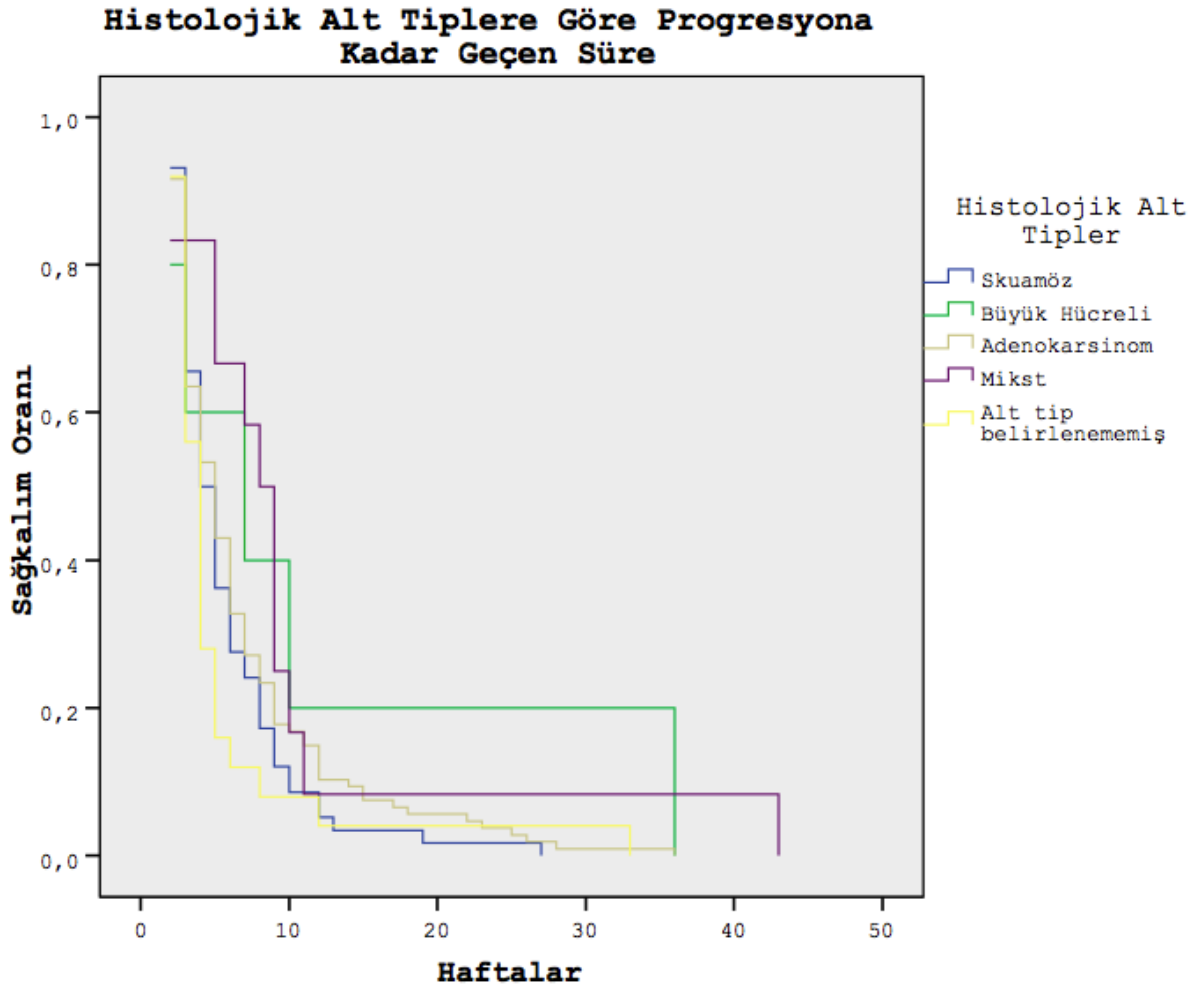
Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ortanca  $5 \pm 0.3$  hafta (GA:4.5-5.5 ) olarak saptanmıştır. Tüm olgular için birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre 4 numaralı grafikte izlenmektedir.

**Grafik 4: Tüm Oguların Progresyonsuz Sağkalım Süreleri**



Birinci seri kemoterapi sonrası ortanca progresyona kadar geçen süre histolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde skuamöz hücreli karsinom için  $4\pm 0.4$  hafta (GA:3.1-4.9), adenokarsinom için  $5\pm 0.5$  hafta (GA:4.1-5.9), büyük hücreli karsinom için  $7\pm 4.4$  hafta (GA:0-15.6), mikst tümörler için  $8\pm 0.9$  hafta (6.3-9.7) olarak saptanmıştır. Birinci seri kemoterapi sonrası histopatolojik alt tiplere göre progresyona kadar geçen süre 5 numaralı grafikte görülmektedir.

**Grafik 5: Histolojik Alt Tiplere Göre Progresyona Kadar Geçen Süre**



Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre histolojik alt tipler açısından değerlendirildiğinde farklı histolojik alt tipler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (p=0.083)

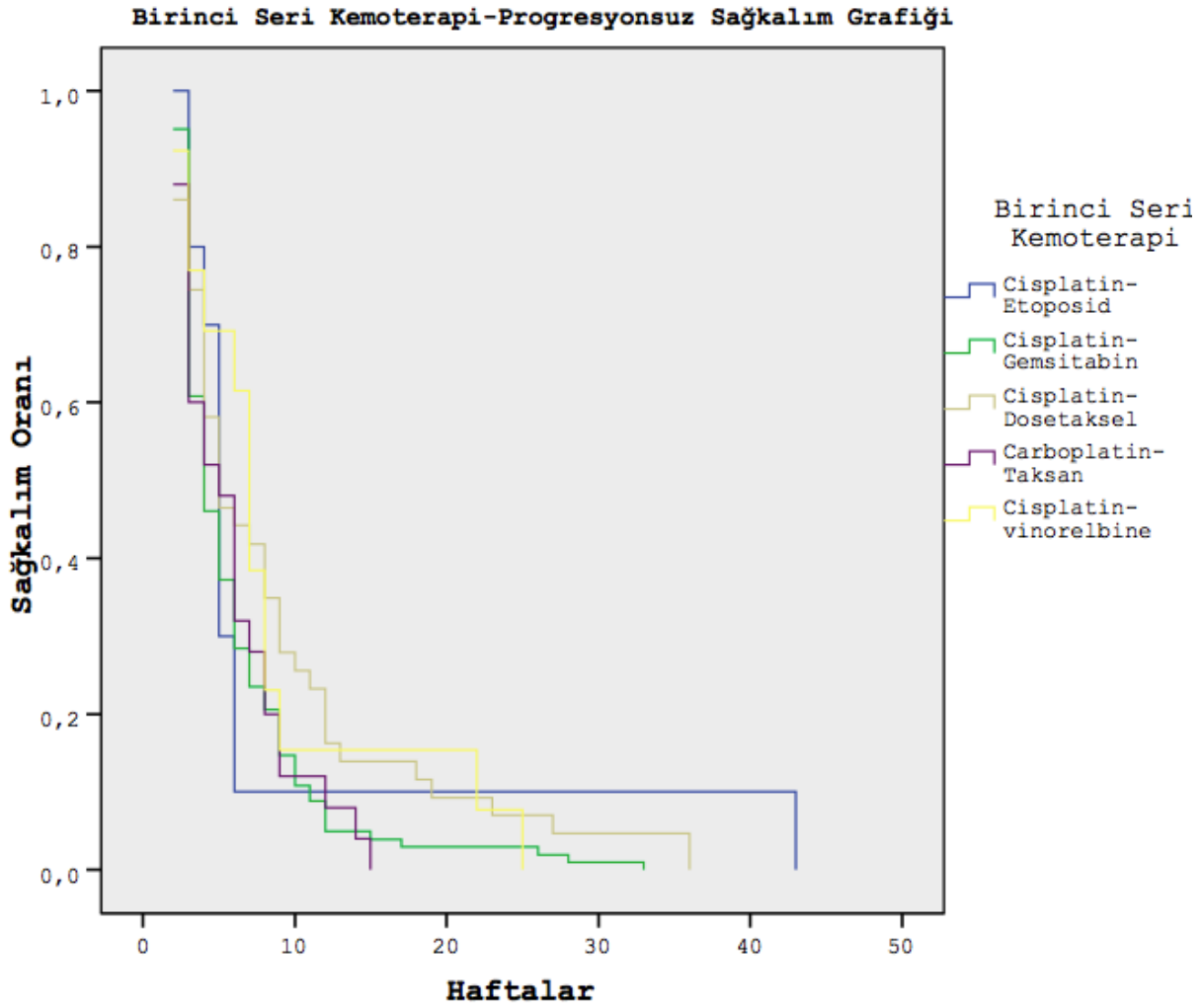
Birinci seri kemoterapi için kullanılan ilaç kombinasyonları istatistiksel değerlendirmelerin yapılabilmesi için 5 ana grupta sınıflandırıldı (Tablo 17)

**Tablo 17: Birinci Seride Kullanılan Kemoterapilerin Gruplandırılması**

Birinci Seri Tedavide Kullanılan Kemoterapilerin Gruplandırılması
Cisplatin-Etoposid
Cisplatin- Gemsitabin
Cisplatin- Doksetaksel
Carboplatin-Taksan
Cisplatin-Vinorelbin

Birinci seri kemoterapide kullanılan ana kemoterapi gruplarına göre saptanan progresyona kadar geçen süre 6 numaralı grafikte izlenmektedir. Progresyona kadar geçen süre Cisplatin-Etoposid için  $8.5 \pm 3.8$  hafta (GA:0.9-16), Cisplatin-Gemsitabin için  $6.0 \pm 0.5$  hafta (GA:5.1-7.0), Cisplatin-Doksetaksel için  $8.7 \pm 1.3$  hafta (GA:6.2-11.2), Carboplatin-Taksan için  $5.8 \pm 0.7$  (GA:4.4-7.3), Cisplatin-Vinorelbin için  $8.5 \pm 1.9$  (GA:5.9-7.8 ) olarak saptanmıştır.

**Grafik 6: Birinci Seri Kemoterapilere Göre Progresyona Kadar Geçen Süre**

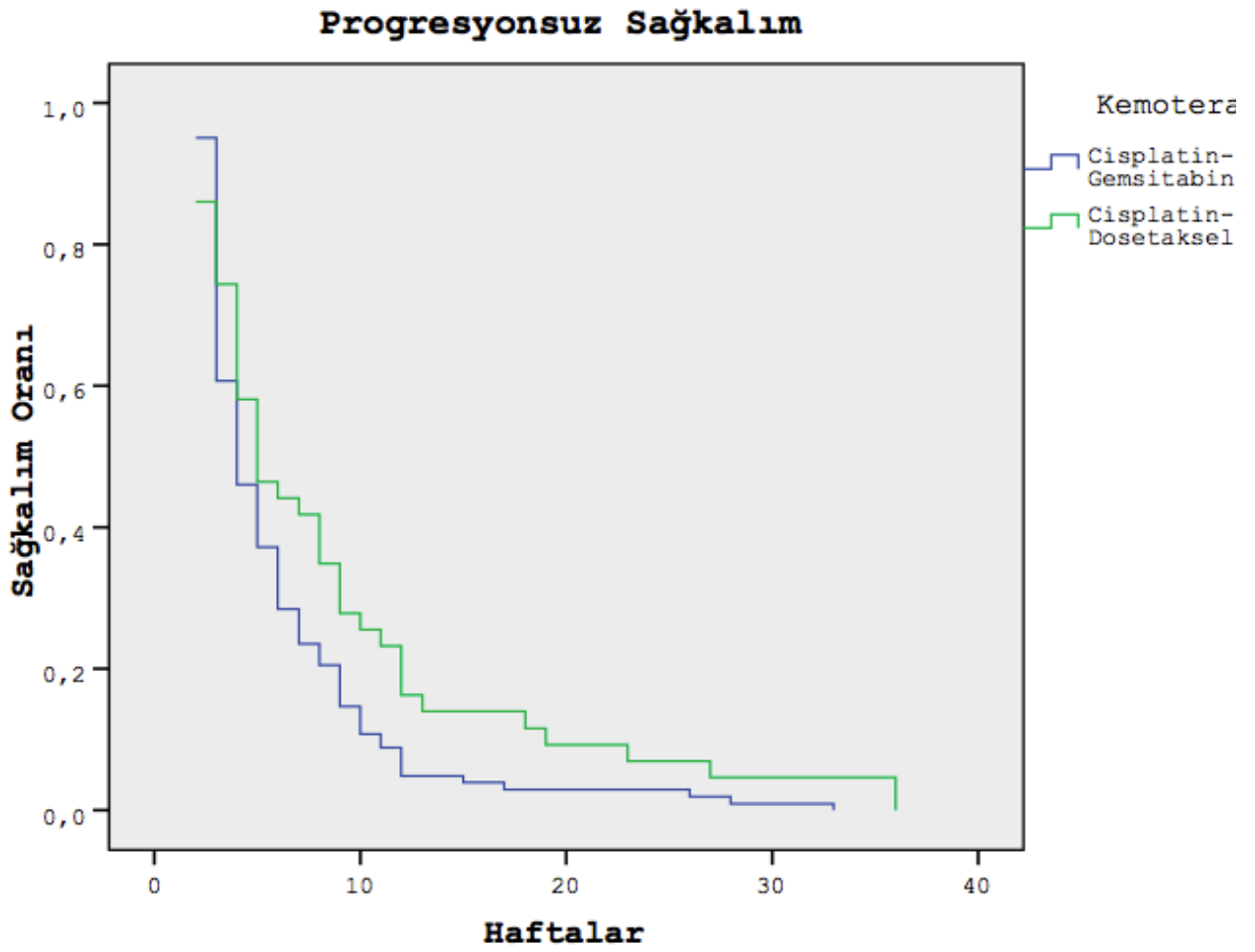


Tüm histopatolojik tipler açısından progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde birinci seride kullanılan 5 temel ilaç grubu arasında sadece Cisplatin-Doksetel kombinasyonu ile Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.03$ ) (Tablo 18 ) (Grafik 7)

**Tablo 18: Tüm histopatolojik alt tipler için kemoterapi kombinasyonlarının progresyona kadar geçen süre açısından karşılaştırılması**

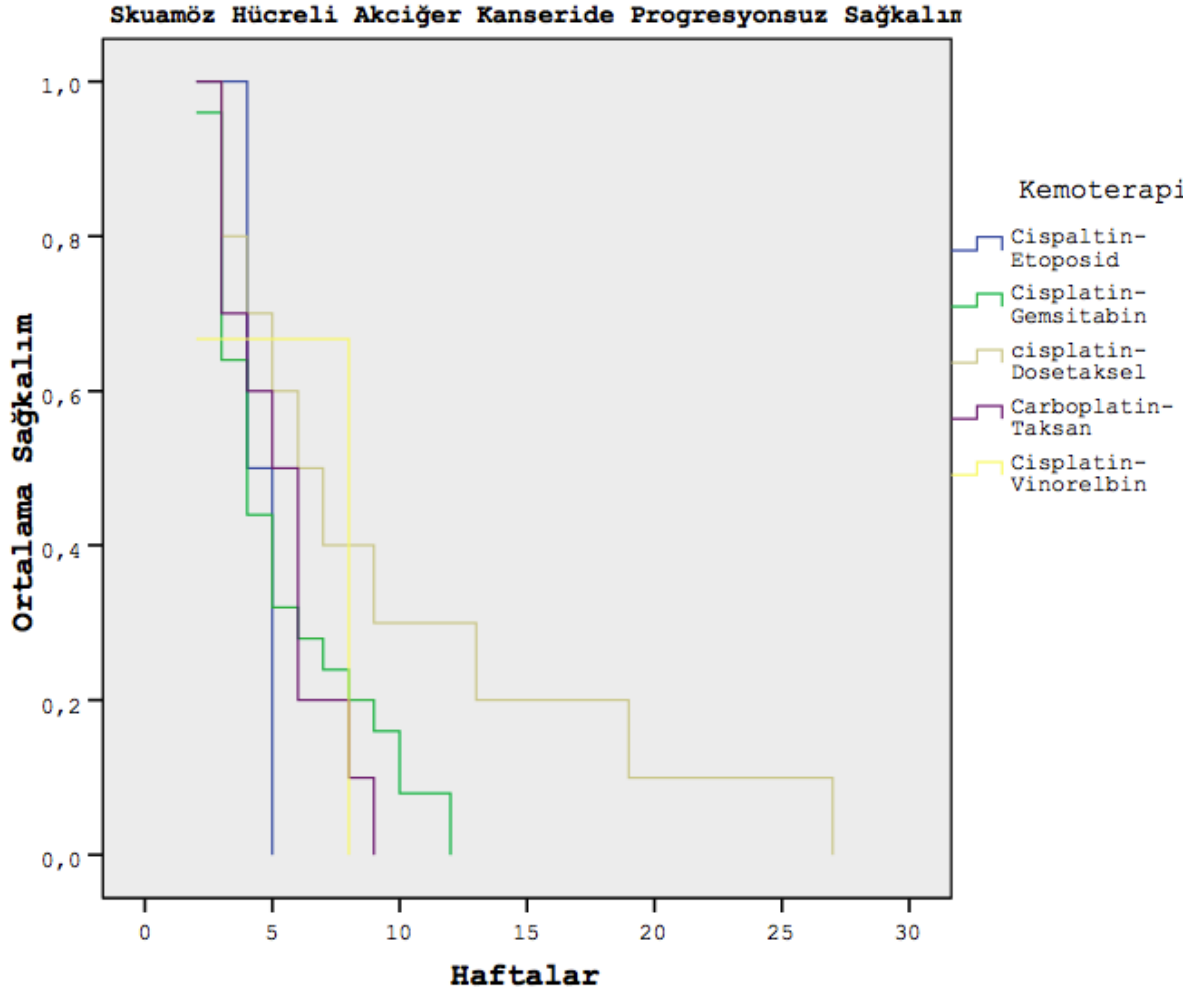
		p değeri
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin-Gemsitabin	0.451
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin- Dozetaksel	0.987
Cisplatin-Etoposid	Carboplatin-Taksan	0.848
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin-Vinorelbin	0.416
Cisplatin-Gemsitabin	Cisplatin-Dozetaksel	0.029*
Cisplatin-Gemsitabin	Carboplatin-Taksan	0.973
Cisplatin-Gemsitabine	Cisplatin-Vinorelbin	0.279
Cisplatin-Dozetaksel	Carboplatin-Taksan	0.119
Cisplatin-Dozetaksel	Cisplatin-Vinorelbin	0.853
Carboplatin-Taksan	Cisplatin-Vinorelbin	0.167

**Grafik 7: Cisplatin-Dosetaksel ve Cisplatin- Gemsitabin Progresyonsuz Sağkalım**



Birinci seri kemoterapinin olgularımızın iki major grubu olan skuamöz ve adenokarsinom tiplerinde sağladığı progresyona kadar geçen süreler belirlendi. Skuamöz hücreli karsinomlarda birinci seri kemoterapi ile saptanan progresyona kadar geçen süre 8 numaralı grafikte izlenmektedir. Skuamöz hücreli karsinomlarda birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.067$ ) (Tablo:19)

**Grafik 8: Skuamöz Hücreli Karsinomlarda Progresyona Kadar Geçen Süre**



**Tablo 19: Skuamöz Hücreli Altıtipi İçin Kemoterapi Kombinasyonlarının Progresyona Kadar Geçen Süre Açısından Karşılaştırılması**

		p değeri
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin-Gemsitabin	0.576
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin- Doksetaksel	0.582
Cisplatin-Etoposid	Carboplatin-Taksan	0.986
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin-Vinorelbin	0.535
Cisplatin-Gemsitabin	Cisplatin-Doksetaksel	0.120
Cisplatin-Gemsitabin	Carboplatin-Taksan	0.714
Cisplatin-Gemsitabine	Cisplatin-Vinorelbin	0.930
Cisplatin-Doksetaksel	Carboplatin-Taksan	0.170
Cisplatin-Doksetaksel	Cisplatin-Vinorelbin	0.532
Carboplatin-Taksan	Cisplatin-Vinorelbin	0.977

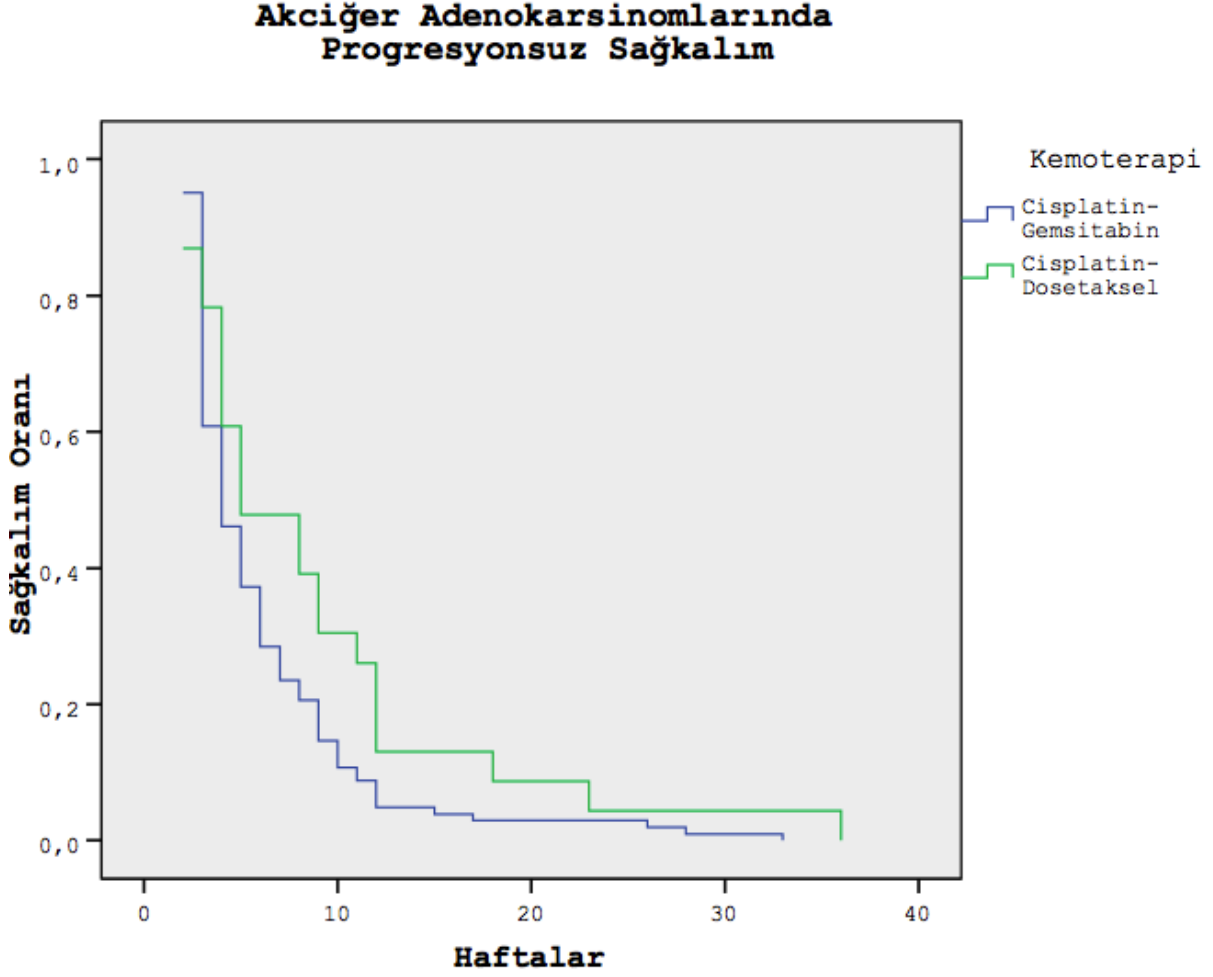
Adenokarsinom alt tipi için birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından bakıldığında sadece Cisplatin-Doksetaksel ve Cisplatin- Gemsitabin kombinasyonu arasında Cisplatin – Doksetaksel lehine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptanmıştır. (Tablo 20) (Grafik 9)



**Tablo20: Adenokarsinom Altıtipi İçin Kemoterapi Kombinasyonlarının Progresyona Kadar Geçen Süre açısından Karşılaştırılması**

		p değeri
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin-Gemsitabin	0.488
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin- Doksetaksel	0.839
Cisplatin-Etoposid	Carboplatin-Taksan	0.966
Cisplatin-Etoposid	Cisplatin-Vinorelbin	0.311
Cisplatin-Gemsitabin	Cisplatin-Doksetaksel	0.049*
Cisplatin-Gemsitabin	Carboplatin-Taksan	0.852
Cisplatin-Gemsitabine	Cisplatin-Vinorelbin	0.178
Cisplatin-Doksetaksel	Carboplatin-Taksan	0.314
Cisplatin-Doksetaksel	Cisplatin-Vinorelbin	0.781
Carboplatin-Taksan	Cisplatin-Vinorelbin	0.092

**Grafik 9: Adenokarsinomlarda Cisplatin-Doksetsel ve Cisplatin-Gemcitabin  
Progresyona Kadar Geçen Süre**



# TARTIŞMA

Metastatik KHDAK'li olguların sadece destek tedavisi ile ortalama sağkalım beklentisi 4-5 ay civarında olup, ancak % 10 kadarı bir yıl üstünde yaşayabilmektedir (34). Platin bazlı bir kemoterapinin metastatik KHDAK'de sadece destek tedavisine göre sağkalım avantajı metaanalizlerde gösterilmiştir (35). Platinin yeni jenerasyon ajanlar olan paklitaksel, vinorelbin, dosetaksel, gemitabin ve pemetrexed ile olan kombinasyonlarını eski ajanlara göre daha iyi cevap oranları ve genel sağkalım avantajı sağladığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (36,37). Platinin yeni ajanlarla kombinasyonu ile yapılan sistemik kemoterapi metastatik KHDAK'de genel sağkalımı 8-12 ay civarına uzatmıştır .Bu kombinasyonların tek başına platine göre üstün olduğu gösterilirken, ikili kombinasyonlara üçüncü bir ajanın eklenmesinin toksisiteyi arttırmak dışında ek bir yararı gösterilememiştir (38). Bir çok Faz III klinik çalışmada platinle kombine edilen yeni jenerasyon ajanların benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır (39).

Metastatik KHDAK'de benzer etkinlikteki birinci seri kemoterapi kombinasyonunu belirlemede histolojik tip ayrımı yapılmaz iken son yıllarda yapılan çalışmalarda KHDAK tanısı almış olgularda histolojik alt tipin ve moleküler özelliklerinin bilinmesinin uygulanacak sistemik tedavinin secilmesi ve prognoz açısından önemi olduğu saptanmıştır. EGFR ve ALK-EML4 mutasyonu gibi erlotinib, gefitinib ve crizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri için prediktif özelliği olan mutasyonların belirlenmesinin yanı sıra son yıllarda yapılan klinik faz III çalışmalarda platinin yanında kombine edilen ajanın histolojik alt tipin adenokarsinom veya skuamöz histolojide olmasına göre etkinlikte farklılık gösterebileceği saptanmıştır.

Scagliotti ve arkadaşlarının Cisplatin-gemsitabin ile Cisplatin-pemetrexed kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada skuamöz hücre histolojili hastalarda Cisplatin-Gemsitabin (genel sağkalım 10.8'e karşın 10.4ay; p=0.05) skuamöz dışı histolojilerde ise Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu daha etkin bulunmuştur (genel sağkalım 11.8'e karşın 10.4 ay p=0.005) Bu farklılığın skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde saptanan timidilat sentetaz enziminin aşırı ekspresyonunun pemetrexed duyarlılığını azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (40).

Çalışmamızın amacı metastatik KHDAK olgularında birinci seride kullanılan kemoterapi rejimlerinin tüm olgularda ve farklı histolojik alt tiplerde etkinliğini değerlendirmektir.

Çalışmamızda 2005 ve 2010 yılları arasındaki takip edilen KHDAK olgularının tedavi uygulamaları değerlendirilmiştir. Bu dönemde Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu ülkemizde geri ödeme kapsamında olmadığı için çalışmamızda bu kombinasyonun birinci seri tedavideki etkinliği değerlendirilememiştir. Birinci seri tedavide kullanılan ilaçlar 5 ana grup altında toplanarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Bu gruplar Cisplatin-Etoposid, Cisplatin-Gemsitabin, Cisplatin- Doksetel, Carboplatin-Taksan ve Cisplatin-Vinorelbin'dir.

Çalışmamızdaki olguların %79.3'ü erkekti. Erkek/kadın hasta dağılımı; ALPI çalışması (%86), İALT çalışması (%80.5), ANİTA çalışması (%86) ve LACE vinorelbin metaanalizindekilere (%80) benzerdi.

Birçok farklı yayında skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun en sık görülen tipler olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda incelenen hastalardaki en sık görülen histolojik tip adenokarsinom iken (%53), ikinci sırada skuamöz hücreli karsinom (%25.3) geliyordu. ECOG , JCOG9304, JBR 10, CALGB9633 çalışmalarında adenokarsinomlu vakalar çoğunluğu oluşturuyordu. ALPI, İALT, BLT, ANİTA ve LACE çalışmalarında ise

histolojik alt tip dağılımında skuamöz hücreli karsinom ilk sıradaydı. Ülkemizde diğer batı ülkelerindekinden farklı olarak halen skuamöz histolojili akciğer kanserlerine daha çok rastlanmaktadır. Adenokarsinomların sıklığı ise artmaktadır. Çalışmamızda adenokarsinom histolojisinin fazla saptanmasında adenokarsinomların daha erken metastatik hale gelmesi ve alt tipi belirlenemeyen grubun oranının (%14.3) yüksek olması rol oynamış olabilir.

Çalışmamızın retrospektif özelliği dosyalardan tedavilere radyolojik cevap oranlarını belirlemede yetersiz kalınmasına yol açmıştır. Radyolojik objektif yanıt oranlarının retrospektif olarak RECİST kriterlerine göre belirlenmesi mümkün olmamıştır. Tüm grup için birinci seri tedaviye cevap oranları belirlenmeye çalışılmış ama her bir ilaç kombinasyonunu birbiri ile mukayese edecek sağlıklı veriye ulaşamamıştır.

Çalışmamızda tüm olguların genel sağkalım süresi ortalama  $13\text{ay}\pm 0.6$  (GA: 11.9-14.2 ) olarak saptanmıştır. Histolojik alt tipler ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde genel sağkalım süreleri açısından farklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Birinci seride kullanılan tedavilerin etkisini metastatik hasta grubunda genel sağkalım sonuçları ile değerlendirmek çok sağlıklı değildir çünkü hastaların büyük bir oranı çok heterojen ikinci ve üçüncü seri tedaviler almıştır. Bu tedavilerin genel sağkalım sürelerini etkileyeceği göz önüne alınarak çalışmamızda tedavi etkinliği tedavi yanıtından progresyona kadar geçen süre hesaplanarak belirlenmiştir.. Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ise tüm olgular için ortalama  $5\pm 0.3$  hafta (GA:4.5-5.5 ) olarak saptanmıştır.

Tüm histopatolojik tipler açısından progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde birinci seride kullanılan beş temel ilaç grubu arasında birbirleri ile karşılaştırma yapıldığında Cisplatin-Doksetaksel kombinasyonu ile Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.029$ ) Progresyona

kadar geçen süre Cisplatin-Gemcitabin için  $6.0 \pm 0.5$  hafta (GA:5.1-7.0), Cisplatin-Dosetaksel için  $8.7 \pm 1.3$  hafta (GA:6.2-11.2) olarak saptandı.

Histolojik alt tiplere göre değerlendirme iki ana grubu oluşturan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt grupları dışındaki diğer alt gruplara düşen olgu sayıları yeterli olmadığından sadece adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar için yapılabildi.

Skuamöz hücreli kanserleri olan olgularda birinci seride kullanılan 5 ana kemoterapi kombinasyonu için progresyona geçen süre açısından istatistiksel olarak bir üstünlük saptanmadı. Adenokarsinom histolojili olgularda ise yine Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonunun Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonuna göre progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir üstünlük sağladığı saptandı ( $p=0.049$ ). Tüm histolojik alt tiplerde saptanan aynı üstünlüğün adenokarsinom alt tipindeki etkisinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda birinci seride en fazla kullanılan kombinasyonların Cisplatin-Gemcitabin (%44) ve Cisplatin- Dosetaksel (%20) kombinasyonları olduğu görülmektedir. Tedavi rejimlerinin etkinliğini gruplar arasında kıyaslarken sadece bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplara düşen olgu sayılarının göreceli azlığı küçük farklılıkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına sebep olmuş olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması, her kemoterapi grubuna düşen olgu sayısının eşit olmaması nedeniyle diğer kemoterapi grupları arasındaki olası farklılıkları değerlendirmekte yetersiz kalmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda sonuç olarak birinci seride kullanılan kemoterapi kombinasyonları açısından Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu progresyona kadar geçen süre açısından Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonuna göre üstün bulunmuştur. Bu üstünlüğün özellikle adenokarsinom alt tipindeki etkinliğinin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Retrospektif dahi olsa 300 olguda merkezimin klinik tecrübelerini yansıtan bu sonuçlar KHDAK'nin birinci seri tedavisinde adenokarsinom alt tipinde Cisplatin-Doksetel kombinasyonunun etkin olduğunu ve tolerabilitesi mutlaka göz önünde bulundurularak tercih edilebileceğini düşündürmektedir. Günümüzde NCCN klavuzunun skuamöz dışı histolojilerde birinci seride önerdiği Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu çalışmamızda değerlendirilememiştir (13).

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı metastatik KHDAK tanısı almış olgularda uygulanan birinci seri kemoterapiye yanıt oranlarını, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım sürelerini belirleyebilmektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen Evre IV KHDAK tanısı almış 62'si kadın toplam 300 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek birinci seride uygulanan kemoterapi tipi ve kür sayısı, tedavi yanıt oranları, progresyona kadar geçen zaman ve genel sağkalım süreleri hesaplanmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS 16.0 (Windows) programı kullanılmıştır. Olguların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım analizleri *Kaplan-Meier* yöntemi ile belirlenmiştir. Değişkenler ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişkiyi belirlemek için *log-rank* regresyon analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Olguların genel sağkalım süresi ortalama  $13\text{ay}\pm 0.6$  (GA: 11.9-14.2 ) olarak saptanmıştır. Histolojik alt tipler ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ise tüm olgular için ortalama  $5\pm 0.3$  hafta (GA:4.5-5.5 ) olarak saptanmıştır. Tüm histopatolojik tipler progresyona kadar geçen süre açısından değerlendirildiğinde Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu ( $8.7\pm 1.3$  hafta (GA:6.2-11.2) ) ile Cisplatin-Gemsitabin ( $6.0\pm 0.5$  hafta (GA:5.1-7.0)) kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.029$ ). Skuamöz hücreli kanserli olgularda birinci seri tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaz iken; adenokarsinom histolojili olgularda ise Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonunun Cisplatin-Gemsitabin kombinasyonuna göre progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir üstünlük sağladığı saptanmıştır ( $p=0.049$ ).

**Sonuç:** Birinci seride kullanılan Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu progresyona kadar geçen süre açısından Cisplatin-Gemsitabin kombinasyonuna göre üstün bulunmuştur. Bu üstünlüğün özellikle adenokarsinom alt tipindeki etkinliğinin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar KHDAK'nin birinci seri tedavisinde adenokarsinom alt tipinde



Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonunun etkin olduğunu ve tolerabilitesi mutlaka göz önünde bulundurularak tercih edilebileceğini düşündürmektedir.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of the present study is to determine overall survival time, time to progression and response rates to the first line chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Patients and Methods:** The files of totally 300 patients 62 of whom were female and followed with the diagnosis of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer in the Clinic of Medical Oncology of Cerrahpaşa Medical Faculty were investigated retrospectively. Types of first line chemotherapy, the number of cures, treatment response rates, time to progression and overall survival times were determined. For the statistical evaluation of the data, SPSS 16.0 (Windows) software was used. Time to progression and overall survival analysis were determined with *Kaplan-Meier* method. To determine the relationship between the variables and time to progression and overall survival, *log-rank* regression analysis was used.

**Results:** Median overall survival time was found to be 13months $\pm$ 0.6 (CI: 11.9-14.2). When histological subtypes and gender were evaluated, no statistical difference was detected in terms of survival time between different groups. Median time to progression after first line chemotherapy for all the cases was detected as 5 $\pm$ 0.3weeks (GA:4.5-5.5). In all histological subtypes, the difference between the Cisplatin-Docetaxel combination and the Cisplatin-Gemcitabine combination was found to be statistically significant (p=0.029). Time to progression for Cisplatin-Gemcitabine and Cisplatin-Docetaxel were 6.0 $\pm$ 0.5weeks (CI:5.1-7.0) and 8.7 $\pm$ 1.3weeks (GA:6.2-11.2) respectively. In the cases with squamous cell cancer, , no significant superiority was detected in terms of time to progression with different regimens. In the cases with adenocarcinoma, Cisplatin-Docetaxel combination was found to provide a significant superiority to the Cisplatin-Gemcitabine combination in terms of time to progression (p=0.049).

**Conclusion:** In terms of the first line chemotherapy combinations, Cisplatin-Docetaxel combination was found to be superior to Cisplatin-Gemcitabine in terms of time to progression. That superiority was thought to result from its effectiveness particularly in

adenocarcinoma subtype. These results suggested that in the first line treatment of the NSCLC, adenocarcinoma subtype, Cisplatin-Docetaxel combination was an effective and preferable regimen by certainly taking its tolerability into consideration.

## KAYNAKLAR

1. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research* 1984; 44: 5940-58.
2. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25: 391-400.
3. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 21-43.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
5. 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.
6. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
7. 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.
8. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
9. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21s-49s.

10. 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>

11. 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.

12. 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.

13. 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)).

14. 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.

15. 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.

16. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385.

17. 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
18. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S ve ark. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
19. 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.
20. 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)
21. 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.
22. 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: 1<sup>st</sup> ESMO Concensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011;22:1507-1519.
23. Crino L, Kim D, Riely GJ, ve ark. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-

positive non-small cell lung cancer (NSCLC):PROFILE 1005. J Clin Oncol 2011;29 (Suppl 15): Abstract 7514

24. 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

25. 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.

26. 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.

27. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:5116-5123.

28. 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.

29. 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

30. 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.

31. Kelley AS, Meier DE. Palliative care--a shifting paradigm. *N Engl J Med* 2010; 363:781.

32. 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.

33. 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



34. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-9

35. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:4617-4625

36.. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin vs cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2133-214)

37 .Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin vs vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:360-367.

38. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:122-130. )

39. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17:CD004569.)
40. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003;21:3016-3024.
41. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-4291.
42. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98
43. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-3218
44. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551)

45. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Adjuvant Lung Protect Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomised Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61
46. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in patients With Completely Resected Non-small-cell Lung Cancer. *N Eng J Med* 2004;350:351-60.
47. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Observation in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;7:719-727.
48. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant Cisplatin and Vinorelbine for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer Subgroup Analysis of The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thor Oncol* 2010;5:220-228.

