

İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Sisplatin/Gemcitabin Kemoterapisinin Etkililiği

İlhan Öztop¹, Tuđba Yavuzşen¹, Dilek Tekiş¹, Uđur Yılmaz¹, Binnaz Demirkan¹, Atila Akkoçlu², Rıza Çetingöz³, Mehmet Alakavuklar¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, İzmir

ÖZET

Bu çalışmada ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde sisplatin-gemcitabin (PG) kemoterapisinin etkililiği araştırıldı.

1999-2002 yıllarında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve PG kemoterapisi uygulanan ileri evre (IIIB ve IV) KHDAK'lı 32 hastanın verileri geriye dönük olarak gözden geçirildi. Dosya kayıtları yaş, cinsiyet, tanı tarihi, histolojik tip, evre, performans durumu, operasyon tipi, radyoterapi, kemoterapi başlangıç tarihi, kemoterapi kür sayısı, kemoterapi ile elde edilen yanıt, yanıt devamlılık süresi, toksisite, hasta lıksız sağkalım, ilerlemesiz sağkalım ve genel sağkalım açısından incelendi.

İleri evre KHDAK'lı 32 hastanın değerlendirmeye alındığı çalışmada hastaların 12'si evre IIIB, 20'si de evre IV idi. Histolojik alttip dağılımı şöyleydi: skuamöz hücreli 20 (%64.0) hasta, adenokarsinomlu 11 (%33.0) hasta, büyük hücreli akciğer kanseri olan 1 hasta (%3.0). Hastaların tümüne PG kemoterapi rejimi ilk sıra tedavi olarak verildi ve toplam 134 kür (her hasta için medyan 5 siklus, 2 ilâ 6 siklus) uygulandı.

Tüm grup değerlendirildiğinde ilk sıra PG rejimi ile 2 hastada (%6.0) tam yanıt, 19 hastada (%59.0) kısmi yanıt olmak üzere toplam 21 hastada (%65) yanıt elde edildi. Tüm grupta medyan ilerleme olmaksızın sağkalım, medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 12.0 ay, 13.2 ay, %53.6 ve %7.2 olarak bulundu.

Evre IIIB KHDAK'lı 12 hastanın değerlendirmesinde genel yanıt oranı %69 (iki hastada tam yanıt, 6 hastada kısmi yanıt), medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları da sırasıyla 14 ay, %57.1 ve %14.3 olarak bulundu.

Evre IV KHDAK'lı 20 hastanın değerlendirmesinde genel yanıt oranı %62 (12 hastada kısmi yanıt), medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 7.5 ay, %50.0 ve %0.0 olarak bulundu.

Toksisite değerlendirmesinde en sık gözlemlenen toksisitenin hematolojik toksisite olduğu ve dört hastada (%12.5) grad III-IV nötropeni ve iki hastada (%6.2) da grad III trombositopeni gözlemlendi dikkati çekti.

Sonuç olarak, ileri evre KHDAK'lı hastalarda yüksek düzeyde etkililiği ve tolere edilebilir yan etki profiliyle PG kemoterapisinin uygun bir tedavi rejimi olduğu söylenebilir.

Anahtar sözcükler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kemoterapi, sisplatin/gemcitabin

Toraks Dergisi, 2002;3(3):273-278

ABSTRACT

Efficacy of Cisplatin/Gemcitabine Chemotherapy Regimen in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

In this study the efficacy of cisplatin/gemcitabine (PG) chemotherapy regimen in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) was investigated.

Yazılma adresi: Dr. İlhan Öztop
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir
Tel: (0232) 277 77 77 / 4851
e-posta: ilhan.oztop@deu.edu.tr

The hospital files of 32 patients with advanced NSCLC (stage III and IV) given PG chemotherapy regimen in Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology-Oncology between 1999 and 2002 were reviewed retrospectively. Disease characteristics such as histological type, stage, number of chemotherapy cycle, response rate, response duration, toxicity, progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were determined.

In this study which enrolled 32 advanced NSCLC patients, 12 patients had stage IIIB and 20 patients had stage IV disease. Histological subtypes were squamous cell in 20 (64.0%) patients, adenocarcinoma in 11 (33.0%) patients and large-cell in one (3.0%) patient. PG chemotherapy regimen was given to all the patients as a first line treatment and 134 cycles were administered. All patients were re-evaluated after two cycles of chemotherapy and in whom response was obtained, the treatment was continued by the same regimen for a total of 6 cycles. In the whole group, complete response and partial response were seen in two (6%) and 19 patients (59%) respectively. Median PFS, median survival, 1 and 2 year survival rates were 12.0, 13.2 months, 53.6% and 7.2% respectively. In patients with stage IIIB, response rate, median survival, 1-year survival and 2-year survival rates were 69%, 14 months, 57.1% and 14.3% respectively. In patients with stage IV, response rate, median survival, 1-year survival and 2-year survival rates were 62%, 7.5 months, 50.0% and 0% respectively. Toxicity was mainly hematological. Grade III-IV neutropenia was seen in 4 patients (12.5%) and grade III thrombocytopenia was seen in two patients (6.2%).

In PG regimen is an effective and tolerable regimen in the treatment of advanced stage NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, cisplatin/gemcitabine

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Hastaların üçte ikisi gibi önemli bir kısmı tanı anında rezeksiyon şansını kaybetmiş durumda, yani ileri evrede (IIIB ve IV) karşımıza çıkmaktadır. İleri evre KHDAK'da genel olarak prognoz kötü olup, sistemik kemoterapi uygulanmayan koşullarda ortalama sağkalım 5-6 ay olarak bildirilmektedir [1].

Önceleri ileri evre KHDAK tedavisinde sıklıkla kemoterapinin etkililiğinin düşük ve toksisitesinin fazla olduğu ileri sürülmekteydi. Ancak, hem rastgele yöntemli çalışmalarda hem de bu çalışmaların metaanalizlerinde, en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığı zaman çok ajanlı kemoterapinin sağkalımda küçük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı, ayrıca kemoterapinin semptom kontrolünde ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında da etkili olduğu gösterildi [2].

İleri evre KHDAK tedavisinde pek çok kemoterapötik ajan gerek tek başına gerekse kombinasyon rejimleri içinde kullanılmıştır. Genel olarak sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin sisplatin içermeyen rejimlere göre daha iyi yanıt oranı ve sağkalım açısından üstünlük sağladığı ve kombine rejimlerde sisplatin kullanımının sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [3,4]. Son yıllarda kullanıma giren birkaç yeni kemoterapötik ajanın da ileri evre KHDAK tedavisinde etkili olduğu ifade edilmektedir. Bunlar arasında en etkili olanlar taksanlar, vinorelbin ve gemcitabin olup platinyum bileşikleriyle birarada uygulandığı faz II çalışmalarda yüksek yanıt oranları ve sağkalım sağladığı bildirilmektedir [5-8]. Ancak bu yeni ajanların kendi aralarında karşılaştırıldığı ve bir platinyum bileşiği ile birlikte uygulandığı çalışmalarda ise birbirlerinden anlamlı bir üstünlüklerinin olmadığı görülmüştür [9].

Yeni kemoterapötik ajanlardan gemcitabinin ileri evre KHDAK tedavisindeki etkililiğini değerlendirmek amacıyla sonuçlarımızı sunmak istedik. Bu amaçla 1999-2002 yıllarında kliniğimizde ileri evre KHDAK tanısı ile izlenen ve sisplatin ve gemcitabinin birarada uygulandığı 32 hastanın verilerini geriye dönük olarak gözden geçirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

1999-2002 yıllarında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve sisplatin/gemcitabin (PG) kemoterapisi uygulanan ileri evre KHDAK'lı 32 hastanın verileri geriye dönük olarak gözden geçirildi. İleri evre KHDAK olarak "The American Joint Committee on Cancer (AJCC)" evreleme sistemine göre evre IIIB ve IV olan hastalar değerlendirmeye alındı. Dosya kayıtları yaş, cinsiyet, tanı tarihi, histolojik tip, evre, DSÖ (World Health Organisation: WHO) ölçütlerine göre performans durumu, kemoterapi başlangıç tarihi, kemoterapi kür sayısı, kemoterapi ile elde edilen yanıt, yanıt devamlılık süresi, toksisite, hastalısız sağkalım, ilerleme olmaksızın sağkalım ve genel sağkalım açısından incelendi. Radyoterapi uygulanan hastalar arasında radyoterapi alanı dışında ölçülebilir lezyonu olanlar ve radyoterapisi kemoterapi başlangıcından iki hafta önce tamamlanmış olan hastalar değerlendirmeye alındı. Kemoterapi yanıtının değerlendirmesi için standart "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) yanıt ölçütleri kullanıldı. Bu ölçütler kısaca özetlendiğinde, hastalık izlenen tüm alanlarda en az 4 hafta süreyle hastalığa ait bulgu izlenmemesi tam yanıt, ölçülebilir tüm lezyonların en uzun çapında en az 4 hafta süreyle %50'den fazla küçülme olması kısmi yanıt ve lezyonlardan herhangi birinde daha önce ölçülen boyuta göre %25 artış olması ya da yeni lezyon/lezyonların ortaya çıkması iler-

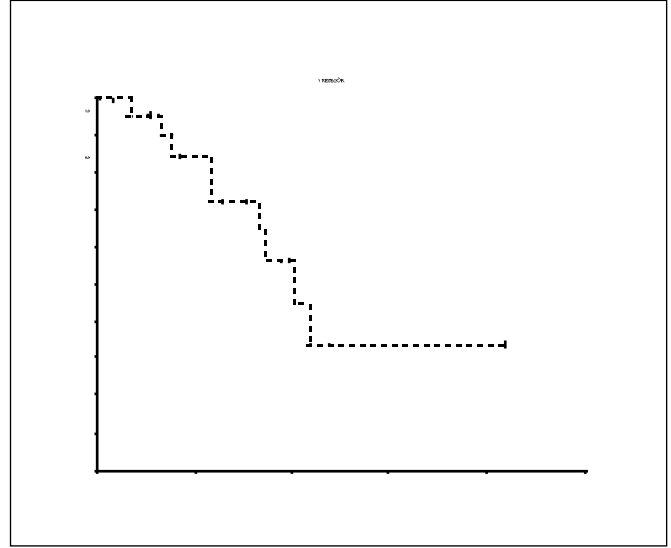
Tablo I. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Parametre	n	%
Yaş		
En düşük	35	
En yüksek	71	
Medyan yaş	58	
Cins		
Erkek	29	89.0
Kadın	3	9.0
Histolojik tip		
Skvamöz hücreli	20	64.0
Adeno ka	11	33.0
Büyük hücreli	1	3.0
Evre		
IIIB	12	36.0
IV	20	64.0
Metastaz yerleri		
Akciğer	6	30.0
Karaciğer	5	25.0
Kemik	5	25.0
Adrenal	4	20.0
Servikal lenf nodu	3	15.0
Yanıt		
Tam yanıt	2	6.0
Kısmi yanıt	19	59.0
Stabil hastalık	3	10.0
İlerleme	8	25.0
Medyan sağkalım		
Tüm grup	13.2 ay	
Evre IIIB	14 ay	
Evre IV	7.5 ay	
1 yıllık sağkalım		
Tüm grup		53.6
Evre IIIB		57.1
Evre IV		50.0
2 yıllık sağkalım		
Tüm grup		7.2
Evre IIIB		14.3
Evre IV		0.0
Toksosite		
G-III/IV nötrojeni	4	12.5
G-IV trombositopeni	2	6.2
G-III nefrotoksosite	1	3.1

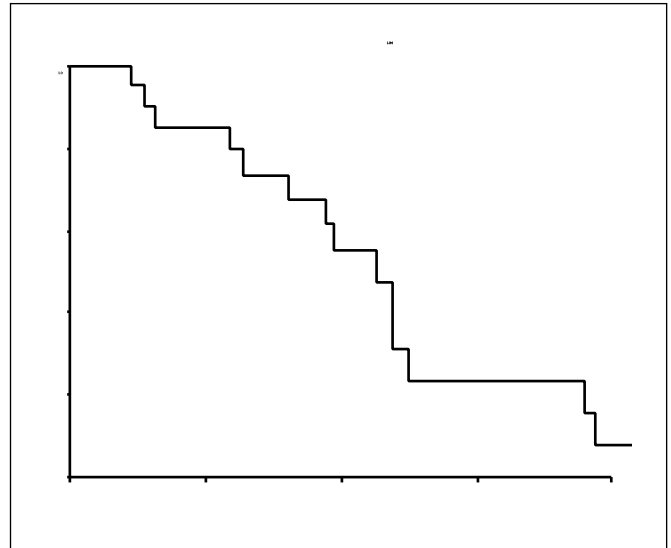
leyici hastalık olarak değerlendirildi. Hastalısız sağkalım için tedavi başlangıcından yinelenme oluşuncaya kadar, ilerleme olmaksızın sağkalım için tedavi başlangıcından ilerleme saptanmasına kadar ve genel sağkalım için tanı anından ölüme kadar geçen süre esas alındı. Uygulanan PG kemoterapi protokolü ve uygulama şekli şöyleydi:

PG

Sisplatin 80 mg/m² intravenöz (IV) infüzyon, 1. gün
Gemcitabin 1250 mg/m² IV, 1. ve 8. günler, 21 günde bir.

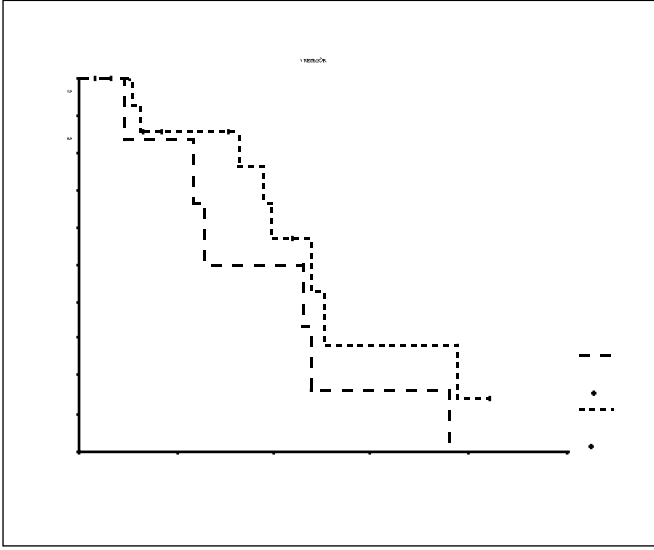


Şekil 1. Tüm gruba ait medyan ilerleme olmaksızın sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Tüm gruba ait 1 ve 2 yıllık sağkalım.

Profilaktik antiemetikler (5-HT₃ antagonistleri) sisplatin infüzyonu öncesi rutin olarak uygulandı. PG kemoterapi rejimi tüm hastalarda ilk sıra tedavi olarak uygulanmış olup ikinci kür sonrası yapılan değerlendirmede yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 küre tamamlandı. Her siklus öncesi hematolojik (lökosit, nötrofil ve trombositler) ve özellikle kreatinin olmak üzere biyokimyasal parametreler kontrol edildi. Kemoterapinin ilk günü yapılan değerlendirmede nötrofil $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ve trombosit $\geq 100 \times 10^9/L$ olma koşulu aranırken, bu değerlerin altı söz konusu olduğunda kemoterapi 1 hafta



Şekil 3. Evre III ve IV olan hastalara ait 1 ve 2 yıllık sağkalım eğrileri.

ertelendi. Sekizinci gün gemsitabin uygulamasından önce yapılan değerlendirmede ise nötrofil $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ve trombosit $\geq 100 \times 10^9/L$ olmadığı koşullarda 8. gün tedavisi atlandı. Toksikite değerlendirmesi DSÖ toksisite değerlendirme ölçütlerine göre yapıldı ve grad III-IV hematolojik toksisite gözlenen olgularda kemoterapi dozu %25 azaltıldı.

Yaşam eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı ve tek yönlü log-rank yöntemiyle karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Toplam 32 ileri evre KHDAK'lı hastanın değerlendirilmesine alındığı çalışmada hastaların 29'u erkek, 3'ü kadın olup, yaşları 35 ile 71 arasında değişmekteydi (medyan yaş 58). Hastaların 12'si evre IIIB, 20'si de evre IV idi. Evre IV hastalarda izlenen en sık metastaz yeri akciğer (%30), karaciğer (%25) ve kemik (%25) olup her hasta başına düşen medyan metastaz sayısı 2 idi. Hastaların performans durumu DSÖ: 0 ile 2 arasındaydı. Histolojik alttip dağılımı ise şöyledi: Skuamöz hücreli 20 (%64.0) hasta, adenokarsinomlu 11 (%33.0) hasta, büyük hücreli 1 (%3.0) hasta. Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların tümüne PG kemoterapi rejimi ilk sıra tedavi olarak verildi ve toplam 134 kür (her hasta için medyan 5 siklus, 2 ilâ 6 siklus) uygulandı. Her infüzyon için ortalama sisplatin dozu 71 mg/m^2 , ortalama gemsitabin dozu 1135 mg/m^2 idi. Sisplatin için ana doz değişikliği nedeni trombositopeni ve nefrotoksosite iken, gemsitabin için nötropeniydi.

Tüm grup değerlendirildiğinde ilk sıra PG rejimi ile 2 hastada (%6.0) tam yanıt, 19 hastada (%59.0) kısmi yanıt olmak üzere toplam 21 hastada (%65) yanıt elde edildi. Kalan

11 hastanın sekizinde tedavi sırasında ilerleme saptanırken, üçünde stabil hastalık mevcuttu. Tüm grupta medyan ilerleme olmaksızın sağkalım 12.0 ay, medyan sağkalım 13.2 ay, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %53.6 ve %7.2 olarak bulundu (Şekil 1 ve 2).

Evre IIIB KHDAK'lı 12 hastanın değerlendirmesinde genel yanıt oranı %69 (iki hastada tam yanıt, 6 hastada kısmi yanıt), medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları da sırasıyla 14 ay, %57.1 ve %14.3 olarak bulundu (Şekil 3).

Evre IV KHDAK'lı 20 hastanın değerlendirmesinde genel yanıt oranı %62 (12 hastada kısmi yanıt), medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 7.5 ay, %50.0 ve %0.0 olarak bulundu (Şekil 3).

En sık karşılaşılan grad III-IV toksisitenin hematolojik toksisite olduğu dikkati çekti. Dört hastada (%12.5) grad III-IV nötropeni ve bunlardan birinde febril nötropeni gözlemlendi. İki hastada (%6.2) ise grad III trombositopeni izlendi, ancak klinik olarak belirgin kanama sorunu olmadı. Yine iki hastada (%6.2) grad III anemi toksisitesi izlendi, bu hastalara üçüncü ve dördüncü kürlerde olmak üzere ikişer ünite kan transfüzyonu uygulandı. Grad III-IV toksisite gözlenen hastalarda kemoterapi dozu %25 azaltıldı. Ayrıca bir hastada (%3.1) grad III nefrotoksosite gözlenmesi nedeniyle son üç kürde sisplatin yerine karboplatin uygulandı.

TARTIŞIMA

Son on yıl içinde, ileri evre KHDAK tedavisinde etkili bir sistemik kemoterapinin, en iyi destek tedaviye oranla hem sağkalımda hem de yaşam kalitesi ve performans üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı açıkça ortaya konmuştur [2]. Tek ajan kemoterapilerle %25 ile 30 arasında yanıt oranları elde edildiği, ayrıca dispne ve hemoptizi gibi semptomlarda iyileşme ile sınırlı oranda sağkalım üstünlüğü sağlandığı bildirilmektedir [10,11]. Kombinasyon kemoterapilerinde ise yanıt oranı %30 ile 40 değerlerine ulaşmakta ve ortalama sağkalımda da kemoterapi uygulanmayan gruba oranla anlamlı iyileşmeler sağladığı ifade edilmektedir (6-12 aya karşılık 4-8 ay) [3,12-16]. Kombinasyon kemoterapileri içinde sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin sisplatin içermeyen rejimlere göre daha iyi yanıt oranı ve sağkalım açısından üstünlük sağladığı ve kombine rejimlerde sisplatin kullanımının sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir [3, 4].

Eski kemoterapötik ajanların kullanıldığı kombine rejimlerle (MİC: mitomisin/ifosfamid/sisplatin gibi) %10-15 oranında 1 yıllık sağkalım bildirilirken, ikinci kuşak kombine rejimlerle (sisplatin/etoposid gibi) bu oranın %20-25'lere ulaştığı bildirilmektedir [17-21]. Son yıllarda ise taksanlar, vinorelbin ve gemsitabinin kullanıma girmesiyle üçüncü kuşak rejimler oluşturulmuş ve bu ajanların bir platinyum bileşiği ile

kombinasyonu ile %30 ile 36 dolayında 1 yıllık sağkalım oranlarının elde edildiği rapor edilmiştir [5-9].

Bu üçüncü kuşak kombinasyon rejimlerinden biri olan sisplatin/gemsitabin rejimi, farklı etki mekanizmalarına ve toksisite profiline sahip iki ajandan oluşması nedeniyle klinik yarar açısından dikkati çekmektedir. Bu iki ajan aynı zamanda farklı düzeylerde birbirleriyle etkileşime girebilmektedir: sisplatin bir yandan kendisi ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederken, diğer yandan aktivasyon alanında ya da DNA düzeyinde gemsitabin metabolizmasını etkileyebilmektedir. Gemsitabin ise hem kendisi hem de metabolitleri aracılığıyla sisplatinin DNA'yı platinlemesi sırasında etkileşime girmektedir [22]. Bu etkileşimlerin ilaçların uygulama şekilleriyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. *In vitro* çalışmalarda sadece ardışık uygulamalarda sinerjistik etkinin gözlemlendiği belirtilirken, *in vivo* çalışmalarda hem ardışık hem de eşzamanlı uygulamaların etkili olduğu gösterilmiştir [23].

Kemoterapötik ajanların ardışık uygulandığı çalışmamızda PG rejimi ile ileri evre KHDAK'lı hastalarda %65 oranında yanıt elde edildi. Tüm grupta medyan ilerleme olmaksızın sağkalım, medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım sırasıyla 12.0 ay, 13.2 ay, %53.6 ve %7.2 olarak bulundu. Evre IIIB KHDAK'lı hastalarda yanıt oranı, medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları da sırasıyla %69, 14 ay, %57.1 ve %14.3 olarak bulunurken; evre IV KHDAK'lı hastalarda yanıt oranı %62 ve medyan sağkalım, 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 7.5 ay, %50.0 ve %0.0 olarak bulundu.

Literatürde ileri evre KHDAK'da PG rejiminin uygulandığı faz II çalışmalarda %22 ile 54 arasında yanıt oranı, 10 ile 14.3 ay arasında medyan sağkalım ve %34 ile 58 arasında 1 yıllık sağkalım oranlarının elde edildiği bildirilmektedir [5, 6, 22,24-26]. Ancak bu çalışmalarda hem hastalık evresi (III ve IV oranı) hem de kemoterapötik ajanların uygulama şekilleri bakımından belirgin heterojenitenin olduğu dikkati çekmektedir. Faz III çalışmalarda ise PG rejimi tek başına sisplatin, standart sisplatin/etoposid ve MIC rejimleriyle karşılaştırılmış ve tek başına sisplatin'e göre hem yanıt oranı (%30.4'e karşılık 11.1) hem de sağkalım (medyan sağkalım 5.6 aya karşılık 3.7 ay) bakımından istatistiksel olarak anlamlı üstünlük sağladığı [27]; sisplatin/etoposid ve MIC rejimlerine göre de yanıt oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı üstünlük sağlamasına karşın sağkalım avantajının istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir [28,29]. Yine yakın zamanda ECOG tarafından yapılan rastgele yöntemli bir çalışmada, ileri evre KHDAK tedavisinde sık kullanılan dört kombine kemoterapi rejimi karşılaştırılmıştır [9]. Sisplatin/paklitaksel, sisplatin/dosetaksel, karboplatin/paklitaksel ve sisplatin/gemsitabin rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmanın sonucunda hiçbir rejimin diğerine göre anlamlı bir üs-

tünlük sağlamadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür verileriyle karşılaştırıldığında, yanıt oranları bakımından daha iyi sonuçlar gözlenmesine karşın sağkalım açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bunun, çalışmadaki hastaların performansının daha iyi olmasından ve daha fazla sayıda hastanın tedaviyi optimum yoğunlukta alabilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Literatürde PG rejiminin en sık gözlemlenen toksisitesinin miyelosüpresyon olduğu, ancak bunun kısa süreli olduğu ve ciddi klinik soruna neden olmadığı bildirilmektedir. Febril nötropeni ve transfüzyon gerektiren anemi oranının düşük olduğu, doz indirimine neden olan trombositopeni gözlemlenmesine karşın, genellikle siklus periyodu içinde normale döndüğü ifade edilmektedir. Grad III/IV nötropeni oranının %10 ile 38.5; grad III/IV trombositopeni oranının da %2.5 ile 20.3 arasında değiştiği, alopesi, sensöriyel nöropati ve diyare gibi diğer toksisitelerin ise ılımlı ve geçici olduğu belirtilmektedir [22]. Çalışmamızda gözlemlenen toksisite şekilleri ve izlenme oranları literatür verileriyle paralellik göstermektedir. Ayrıca literatürde sisplatinin birinci ya da ikinci günde uygulandığı rejimlerde trombositopeni görülme oranının 15. günde uygulanan rejimlere oranla daha yüksek olduğu (%34-52 vs 20) bildirilmektedir [22,30]. Buna karşın çalışmamızda sisplatin birinci günde uygulanmasına karşın miyelosüpresyon oranının daha düşük gözlemlenmesi de dikkat çekicidir. Ancak yaşam kalitesi ile maliyet analizinin yapılmamış olması çalışmamızın eksik bir yönünü oluşturmaktadır. Literatürde hem faz II hem de faz III çalışmalarda PG rejiminin yaşam kalitesi üzerinde en az diğer sisplatin içeren rejimler kadar olumlu etki sağladığı bildirilmektedir [25,31]. Ayrıca maliyet analizinin yapıldığı çalışmalarda üçüncü kuşak kombine kemoterapi rejimleri içinde PG rejiminin ekonomik olduğu [32,33]; ikinci kuşak bir rejim olan sisplatin/etoposid rejimi ile karşılaştırıldığında ise kemoterapi maliyeti yüksek olmakla birlikte daha az hastaneye yatış gerektirmesi nedeniyle benzer tedavi maliyetine sahip olduğu bildirilmektedir [34].

Sonuç olarak, sınırlı sayıda hasta üzerinde geriye dönük olarak yapılan bu çalışma, ileri evre KHDAK tedavisinde PG rejiminin gerek yüksek etkililiği gerekse tolere edilebilir toksisite profiliyle uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla sayıda hastanın katıldığı ve maliyet analizleri ile yaşam kalitesi çalışmalarının da yapıldığı geniş çaplı ileriye yönelik çalışmalar bu rejimin ileri evre KHDAK tedavisindeki yerinin daha iyi ortaya konulmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Feigal EG, Christian M, Cheson B et al. New chemotherapeutic agents in non-small-cell-lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 185-201.
2. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.

3. Non-small-cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
4. Albain KS, Growley JJ, Le Blanc M, et al. Survival determinants in extensive disease non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-26.
5. Sandler AB, Ansari R, Mc Clean J, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of gemcitabine plus cisplatin in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 357. Abstract.
6. Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, Hacking DJ. A phase II study of gemcitabine with cisplatin in patients with non-small cell lung cancer. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 375. Abstract.
7. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70.
8. Le Chevalier T, Belli L, Monnier A et al. Phase II study of docetaxel (Taxotere) and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): an interim analysis. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 350. Abstract.
9. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92-8.
10. Thatcher N, Ranson M, Lee SM, et al. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1995; 6(suppl 1): 83-95.
11. Cojean I, Le Chevalier T. Chemotherapy of stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1995; 6(suppl 3): 41-4.
12. Crino L. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The experience of Italian Cooperative Groups. *Ann Oncol* 1995; 6 (suppl 3): 45-7.
13. Buccheri G, Ferrigno D, Rosso A, et al. Further evidence in favour of chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1990; 6: 87-98.
14. Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, et al. A randomised trial of alternating chemotherapy vs best supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1453-1461.
15. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
16. Leung WT, Shiu WCT, Pang JCK et al. Combined chemotherapy and radiotherapy vs best supportive care in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1992; 49: 321-6.
17. Rapp E, Pater JL, Willan A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-41.
18. Cullen M, Billingham J, Woodraffe C et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188-94.
19. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 14-22.
20. Klastersky J, Sculier JP, Bureau G et al. Cisplatin versus cisplatin plus etoposide in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1087-92.
21. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1602-13.
22. Anton A, Fernandez DN, Larriba GJL et al. Phase II trial assessing the combination of gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1998; 22: 139-48.
23. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Aperen VW et al. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 1995; 22(suppl 11): 72-79.
24. Comella P. Gemcitabine+Cisplatin combinations in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2000;11 (Suppl 1): 23-7.
25. Cappuzzo F, Lima CM, Sherman CA, Green MR. Advances in the treatment of inoperable NSCLC: gemcitabine doublets a promising alternative. *Oncology* 2000;14 (Suppl 4): 7-14.
26. Huisman C, Giaccone G, van Groeningen CJ, Sutedja G, Postmus PE, Smit EF. Combination of gemcitabine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study with emphasis on scheduling. *Lung Cancer* 2001;33:267-75.
27. 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: 122-30.
28. Cardenal F, Paz Lopez-Cabrerizo M, Anton A et al. Randomised phase III study of gemcitabine-cisplatin vs etoposid-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-8.
29. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S et al. Gemcitabine and cisplatin vs mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. A randomised phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-30.
30. Abratt RP, Sandler A, Crino L et al. Dose scheduling and drug tolerability in phase II studies of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (suppl 8): 236.
31. Jassem J, Krzakowski M, Roszkowski K, et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical outcomes and quality of life. *Lung Cancer* 2002 Jan;35:73-9.
32. Minshall ME, Liepa AM. Review of the pharmacoeconomic research on gemcitabine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Manag Care* 1998; 4: 1591-602.
33. Ewans WK. Cost-effectiveness of gemcitabine in stage IV non-small-cell lung cancer: an estimate using the population health model lung cancer module. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 7): 56-63.
34. Sacristan JA, Kennedy-Martin T, Rosell R, et al. Economic evaluation in a randomized phase III clinical trial comparing gemcitabine/cisplatin and etoposide/cisplatin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;28:97-107.