

İleri ve lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gempitabin ve karboplatin kombinasyonu

Gemcitabine and carboplatin combination in patients with advanced and locally advanced stage non-small cell lung cancer

Nevzat ÖZTÜRK, Ahmet Emin ERBAYCU, Mehmet GÜLPEK,
Fevziye TUKSAVUL, Özgür USLU, Salih Zeki GÜÇLÜ

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

AMAÇ

İleri ve lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) gempitabin (G) ve karboplatin (Ca) kombinasyonunun antitümör etkinliği, toksisitesi ve yaşam süresi sonuçları değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Histopatolojik olarak KHDAK teşhis edilen, ECOG 0-2 performansında olan daha önce kemoterapi uygulanmamış 41 hasta (40 erkek, 1 kadın; ort. yaş 59; dağılım 43-72) çalışmaya alındı.

BULGULAR

Tam yanıt (CR) %2,43 ve kısmi yanıt (PR) %34,1 oranında oldu. Evre IIIB'de CR %4,2, PR %41,7, evre IV'de CR %0 ve PR %23,5; evre IIIB'de ortalama yaşam süresi 14 ay ve bir yıllık sağkalım %54,2 iken, evre IV'de 10 ay ve %29,4 bulundu. Genel olarak, ortalama yaşam süresi 11 ay ve bir yıllık sağkalım %43 oldu. Yüz altmış beş kür GCa tedavisi sonrası en sık (%21,2) görülen ilaç toksisitesi grade-1 anemi oldu. En sık (%7,87) hematolojik olmayan toksisite bulantı ve kusma idi.

SONUÇ

Gempitabin ve karboplatin, ileri ve lokal ileri evre KHDAK'de iyi tolere edilen, ılımlı toksisitesi ile etkin bir alternatif kombinasyondur.

Anahtar sözcükler: Gempitabin; karboplatin; küçük hücreli dışı akciğer kanseri; toksisite; yaşam süresi.

OBJECTIVES

The aim was to evaluate the efficacy, toxicity and survival results of gemcitabine and carboplatin (GCa) combination in patients with advanced and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

METHODS

Forty-one patients (40 males, 1 female; mean age 59; range 43 to 72 years) diagnosed histopathologically, with good performance and without previous chemotherapy were included in the study.

RESULTS

Complete response (CR) was observed in 2.4% and partial response (PR) in 34.1%. CR and PR were found in 4.2% and 41.7% in stage IIIB, and in 0% and 23.5% in stage IV. The mean survival and one-year survival rates were 14 months and 54.2% in stage IIIB, and 10 months and 29.4% in stage IV. In general, the mean survival and one-year survival rates were 11 months and 43%. GCa most frequently caused grade-1 anemia (21.2%) in 165 chemotherapy cycles.

CONCLUSION

GCa in advanced and locally advanced NSCLC is a well-tolerated, effective alternative with its moderate toxicity.

Key words: Gemcitabine; carboplatin; non-small cell lung cancer; toxicity; survival.

Akciğer kanserinde uzak metastazı olan hastalarda uygulanan tedavinin sağ kalım katkısı sınırlıdır, ancak hastaların bir kısmında semptomatik palyasyon ve yaşam kalitesi artışı sağlamaktadır. Performans durumu iyi olan hastalarda sistemik kemoterapi (KT) yapılmakta, bir veya ikinci kürden sonra progresif hastalık ya da yaşam kalitesinde bozulma saptanır ise KT kesilmektedir. Yanıt alınan veya stabil hastalık olmasına rağmen yaşam kalitesinde düzelme olan hastalarda KT dört-altı küre tamamlanmaktadır.^[1-3]

Tedavi edilmemiş metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının median sağkalımı sadece dört-beş ayla sınırlı olup, bir yıllık sağkalım sadece %10'dur. KHDAK'lerinde teşhis anında hastaların %70'i lokal ileri (evre II-IB) veya metastatik (evre IV) evrededir. Bu grup hastaların ortalama beş yıllık sağkalım oranları ise %2 olarak verilmektedir.^[4,5]

Son 10 yıl içinde, ileri evre KHDAK tedavisinde etkili bir sistemik KT'nin, en iyi destek tedaviye oranla hem sağkalımda hem de yaşam kalitesi ve performans üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı açıkça ortaya konmuştur.^[6] Tek ajan KT'lerle %25 ile %30 arasında yanıt oranları elde edilirken, kombinasyon KT'lerinde ise yanıt oranı %30 ile %40 değerlerine ulaşmakta ve ortalama sağkalımda da KT uygulanmayan gruba oranla anlamlı iyileşmeler sağladığı ifade edilmektedir (6-12 aya karşılık 4-8 ay).^[7-11]

Evre IV KHDAK'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak olası değildir. Temel tedavi yaklaşımı platin bazlı kombinasyon KT'sidir, ancak KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir.^[12-14]

Randomize kontrollü çalışmalarda seçilmiş hastalarda (PS; ECOG 0-1 olan, son üç ayda %5, son 6 ayda %10'dan daha az kilo kaybı olan hastalar) platin bazlı sistemik KT'nin en iyi destek bakıma göre sınırlı, fakat anlamlı düzeyde sağkalım avantajı ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir.^[9,15] Evre IV hastada kombine KT verilecekse ECOG 0-1 olan, kemik iliği ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalar seçil-

melidir. Objektif yanıt alınan (tam veya kısmi yanıt) ya da yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta iki kür daha KT verilmektedir, ancak her KT sonrası tümör boyutu küçülen hastalarda tedavi 6 küre tamamlanmaktadır.^[16]

Gemsitabine bağlı toksisitede kemik iliği supresyonu, trombositopeni, hafif şiddette bulantı ve kusma, kaşıntılı döküntü ve ateş yer almaktadır.^[17]

Karboplatin sisplatinine benzer etkilidir, ancak yan etki profili geliştirilerek daha az toksik hale getirilmiştir. Nefrotoksisite, ototoksisite, nörotoksisite ve doz sınırlayıcı bulantı, kusma daha az görülür. Majör doz sınırlayıcı toksisite miyelosupresyondur.^[18,19]

Bu çalışmada, evre IIIB ve evre IV KHDAK'de gemsitabin-karboplatin ilaç kombinasyonunun etkinliği, yaşam süresine etkisi ve toksisitesi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Şubat 2005-Ekim 2007 tarihleri arasında histolojik olarak kanıtlanmış KHDAK tanısı alan, uluslararası TNM sınıflandırmasına^[20] göre evre IIIB veya evre IV olarak sınıflandırılan, daha önce herhangi bir tedavi (KT, RT ve operasyon) uygulanmamış, ECOG performans durumu 0-2 olan, yaşam beklentisi 12 hafta veya daha fazla olan, hematolojik, hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonları yeterli (mutlak nötrofil sayısı $>2000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$, total bilirubin, SGOT, SGPT $<1,5x$ normalin üst sınırı, serum kreatinin düzeyi $<1,25x$ normalin üst sınırı) ve gemsitabin-karboplatin (GCa) kombinasyon tedavisi kararı verilen hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların cinsiyet, yaş, hastalık evresi, histolojik olarak tümör tipi, KT kür sayısı, KT'ye bağlı toksisiteler, KT'ye yanıt ve yaşam süreleri kaydedildi.

Hastaların çalışma sonlandırıldığı tarihteki son sağlık durumları ve eğer yaşamıyorlarsa ölüm tarihleri kaydedildi. Patolojik tanı aldığı tarihten ölüm tarihine kadar geçen süre sağkalım süresi olarak hesaplandı.

İlaç Uygulama

Hastalara gemsitabin 1250 mg/m², 1. ve 8. günlerde, karboplatin 6 AUC, 1. günde uygulandı ve karboplatin doz hesabı için Calvert formülü kullanıldı [Total doz = AUC / zaman (GFR + 25)].^[18,19] Geç emezis kontrolü için metklopropamid tablet günde 3-6 kez veya ondansetron grubu tablet günde iki kez verildi.

Kemoterapi programı yirmi bir günde bir tekrarlandı ve KT kür sayısı 4-6 kür olarak uygulandı. Her kürden bir hafta sonra ve sonraki kür gününde hematolojik ve nonhematolojik toksisite değerlendirildi.^[21]

İki kür sonrası hastalar postero-anterior akciğer radyografisi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre radyolojik yanıt açısından değerlendirildi. Yanıt alınanlarda ve yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta tedaviye devam edilirken, progresyon izlenenlerde tedavi kesildi. Son kürden bir ay sonra toraks BT'si ile yanıt değerlendirildi.

Vena kava süperior sendromu, trakea ve ana bronş obstrüksiyonu, beyin metastazı, kemik metastazı ve masif hemoptizisi olan hastalara palyatif amaçlı RT uygulandı.

Yanıt Değerlendirilmesi

Kemoterapi sonrası en az 4 hafta süre ile tüm radyolojik bulguların kaybolması tam yanıt (CR), en az 4 hafta süre ile diğer bölgelerde progresyon ya da lezyon olmadan tümör boyutlarında %50 veya daha fazla azalmanın olması kısmi yanıt (PR), tümör boyutlarında %50'den az küçülme veya %25'ten az büyüme stabil hastalık (SD), %25'in üzerindeki büyüme progresif hastalık (PD) olmak üzere standart ECOG kriterlerine göre yapıldı.^[22-24]

İstatistiksel Değerlendirme

Evre IIIB ve evre IV'de yaşam süresi analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi, iki grup arasındaki farklılık için log rank testi kullanıldı.

İlaç toksisitesi, kemoterapiye yanıt oranları, ortalama yaşam süresi ve bir yıllık sağkalım oranları istatistiksel analiz için temel değerler olarak kabul edildi.

Çalışmanın yürütülmesi için etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Şubat 2005-Ekim 2007 tarihleri arasında kliniğimizde KHDAK tanısı alan toplam 41 hasta (40 erkek, 1 kadın; ort. yaş 59; dağılım 43-72) çalışmaya alındı. Performans durumu ECOG'ye göre hastaların 6'sında 0 (%14,63), 19'unda 1 (%46,34), 16'sında 2 (%39,02) olarak saptandı. Yirmi dört hastada evre IIIB (%58,53) ve 17 hastada evre IV (%41,46) hastalık teşhis edildi. Evre IV hastalarda en sık kemik ve sürrenal bez metastazı olmak üzere 27 uzak organ metastazı izlendi. Alt grup tayini yapılabilen olgularda en sık izlenen histolojik tip skuamöz hücreli karsinom idi (%26,82).

Hastalara ait genel özellikler Tablo 1'de görülmektedir. Hastalara toplam 165 KT kürü uygulanmış olup hastalara göre kür dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1

Hastaların genel özellikleri

Genel özellikler	Sayı (%)
Cinsiyet E/K	40/1
Yaş ortalaması	59 (43-72) yıl
Performans durumu ECOG	
0	6 (%14,63)
1	19 (%46,34)
2	16 (%39,02)
Evre (AJCC'ye göre)	
IIIB	24 (%58,53)
IV	17 (%41,46)
Histolojik tip	
Skuamöz hücreli karsinom	11 (%26,82)
Adenokarsinom	8 (%19,51)
Alt grup belirlenemeyen	22 (%53,65)
Metastazlar	
Akciğer	5
Karaciğer	6
Beyin	2
Sürrenal	7
Kemik	7

Tablo 2

Hastaların kemoterapi kürlerine göre dağılımları

Kür sayısı	Hasta sayısı	Toplam kür sayısı (%)
6	6	36 (21,8)
4	29	116 (70,3)
3	1	3 (1,81)
2	5	10 (6,06)
<i>Toplam</i>	41	165

Tablo 3

Evrelere göre toplam yanıt oranları

Yanıt	Evre IIIB	Evre IV	Toplam (%)
Tam yanıt	1 (4,16)	0	1 (2,43)
Kısmi yanıt	10 (41,66)	4 (23,52)	14 (34,14)
Stabil hastalık	9 (37,5)	7 (41,17)	16 (39,02)
Progresif hastalık	4 (16,66)	6 (35,29)	10 (24,39)
<i>Toplam</i>	24	17	41

Tablo 4

Gemsitabin/karboplatin kombinasyonu sonrasında izlenen toksisiteler

Toksisiteler (WHO grade)	Kür sayısı (%) (n=165)			
	1	2	3	4
Anemi	35 (21,21)	13 (7,87)	–	–
Nötropeni	21 (12,72)	9 (5,45)	6 (3,63)	–
Trombositopeni	2 (1,21)	3 (1,81)	3 (1,81)	1 (0,60)
Bulantı-kusma	13 (7,87)	8 (4,84)	–	–
Alopesi	3 (1,81)	3 (1,81)	–	–
Hepatotoksisite	1 (0,60)	1 (0,60)	–	–
Nefrotoksisite	–	–	–	–
Nöropati	1 (0,60)	–	–	–
Cilt döküntüleri	2 (1,21)	–	–	–
Ateş	4 (2,42)	–	–	–
Diyare	4 (2,42)	1 (0,60)	–	–
Kardiyotoksisite	–	–	–	–
Konstipasyon	1 (0,60)	–	–	–
GİS kanaması	1 (0,60)	–	–	–

Kemoterapiye yanıt oranları Tablo 3’de gösterilmiştir. Tüm hastalarda %2,43 (1/41) tam yanıt, %34,14 (14/41) kısmi yanıt, %36,57 (15/41) total

yanıt elde edildi. Hastaların %39,02’inde (16/41) stabil hastalık, %24,39’unda (10/41) progresif hastalık saptandı.

Tablo 5

Hastaların sağkalım oran ve süreleri

Evre	Ortalama yaşam süresi (ay)	Bir yıllık sağkalım (%)	Güven aralığı (ay)
Tüm hastalar (n=41)	11,0	43	8,41-13,58
Evre IIIB (n=24)	14,0	54,2	9,61-18,38
Evre IV (n=17)	10,0	29,4	8,67-11,32

(p=0,184)

Evre IIIB hastalarda %4,16 (1/24) tam yanıt, %41,66 (10/41) kısmi yanıt olmak üzere, %45,82 (11/24) toplam yanıt elde edildi. Evre IV'te ise tam yanıt yokken %23,52 (4/17) kısmi yanıt görüldü.

Hematolojik toksisite olarak en sık %21,21 oranında grade-1 anemi olmak üzere, grade-1 nötropeni %12,72, grade-2 anemi %7,87 gözlemlendi, diğer toksisitelerden en sık bulantı-kusma görüldü. Hastalarda görülen hematolojik ve diğer toksisiteler Tablo 4'te gösterilmiştir.

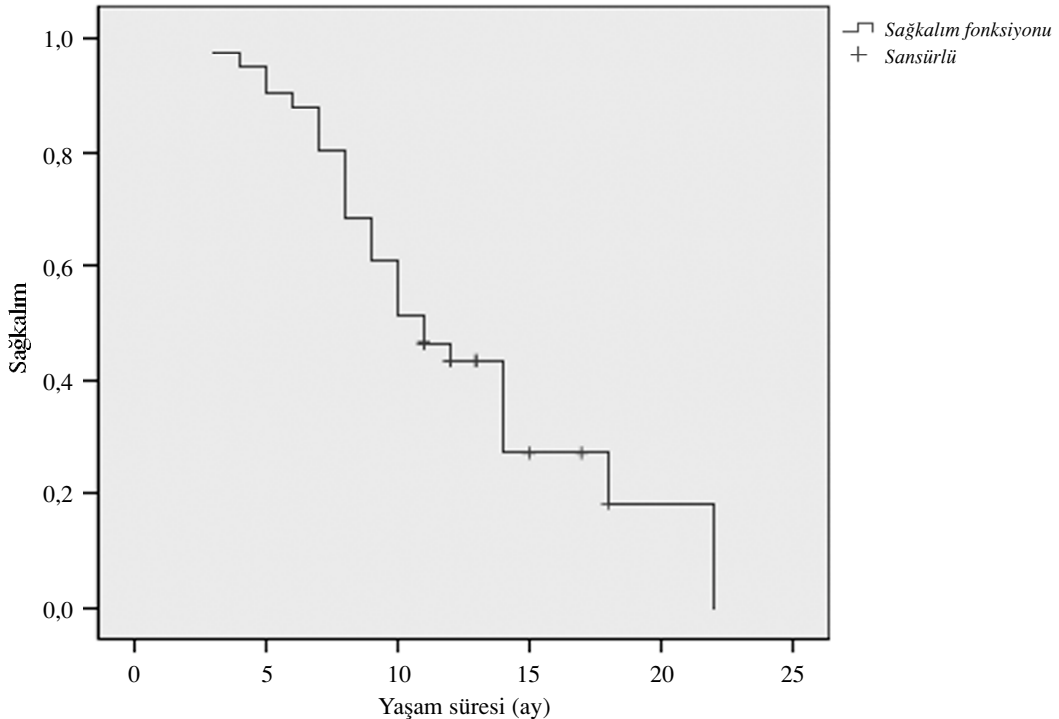
Takip süresi 32,5 ay olup, 41 hastada median

yaşam süresi $11,0 \pm 1,31$ (3-22) ay, 1 yıllık yaşam oranı %43 olarak bulundu (Şekil 1, Tablo 5).

Evre IIIB hastalarda ortalama yaşam süresi $14,0 \pm 2,23$ ay, 1 yıllık yaşam oranı %54,2, evre IV hastalarda ortalama yaşam süresi $10,0 \pm 0,67$ ay, 1 yıllık yaşam oranı %29,4 oldu (Şekil 2, Tablo 5).

TARTIŞMA

İleri ve lokal ileri evre KHDAK'de GCa kombinasyon kemoterapisi kolay uygulanan, hastalar tarafından iyi tolere edilebilen ve yaşam süresini uzatmada katkıda bulunan bir tedavi yöntemidir.



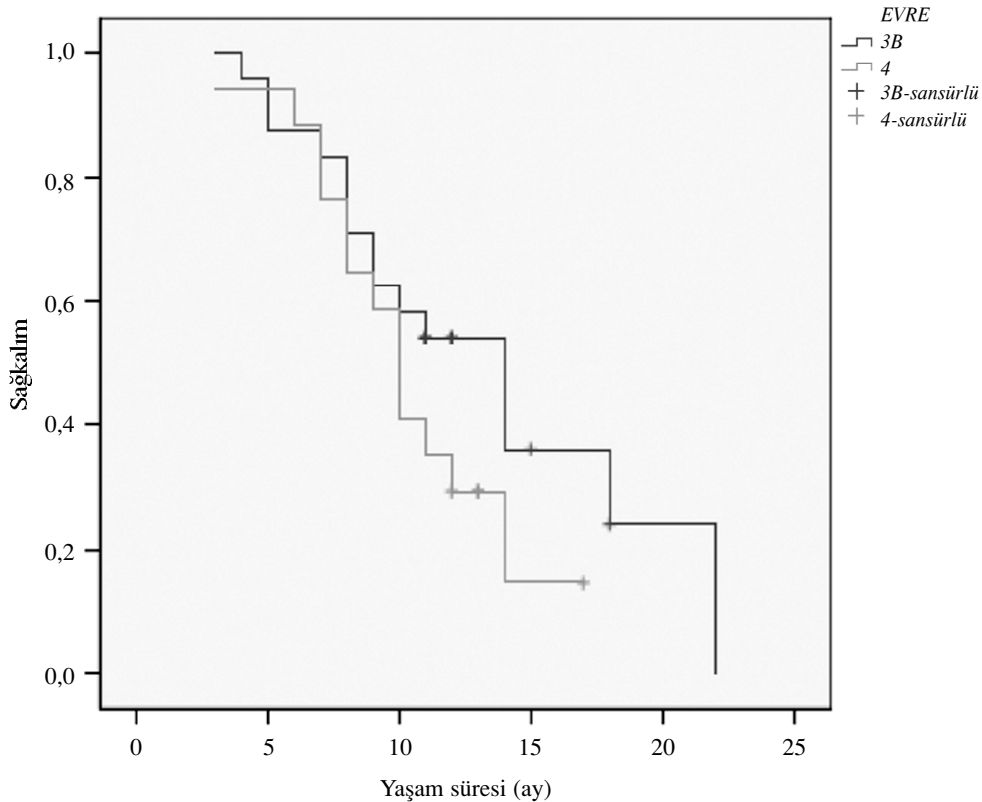
Şekil 1. İleri evre KHDAK'de tedaviye göre sağkalım.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri son kemoterapötik ajanlara karşın halen orta derecede kemosen-sitifdir.^[25] Birçok KT ajanının KHDAK'de etkin olduğu gösterilmiştir, ancak son birkaç dekad-da çok sayıda KT rejimi test edilmesine rağmen uzun dönem prognoz halen kötüdür. Meta-analiz-ler sonucunda her birinci seri KT kombinasyonun-da platin bazlı ajanın olması gerektiği görüşü yay-gın kabul görmüştür.^[26]

Lokal ileri veya metastatik KHDAK'de gem-sitabinin monoterapi etkinliğini gösteren faz II çalışmalarından ABD çalışmasında yanıt oranı %3,2, ortalama yaşam süresi 8,8 ay,^[27] Anderson ve ark.'nın çalışmasında yanıt oranı %22,5, orta-lama yaşam süresi 8,1 ay,^[28] Abratt ve ark.'nın ça-lışmasında yanıt oranı %19,7, ortalama yaşam sü-resi 9,2 ay,^[29] Le Chevalier ve ark.'nın çalışmasın-da yanıt oranı %21,9, ortalama yaşam süresi 8,5 ay^[30] olmuştur. Lokal ileri veya metastatik KHDAK'li hastalara tek ajan olarak gemsitabin uygulandığında yanıt oranının %3,2-%22,5 ara-sında, ortalama yaşam süresinin 8,1-9,2 ay ara-

sında değişmekte olduğu gözlenmiştir.

Zatlokal ve ark.'nın evre IIIB ve evre IV KHDAK'de GCa'ya karşı gemsitabin-sisplatin (GC) faz III randomize çalışmasında GC kolunda-ki beş hastada (%5,8) CR ve 31 hastada (%35,6) PR mevcuttur. Bu rakamlar, toplam olarak %41,1'lik bir toplam yanıt oranını (*overall res-ponse rate*: ORR) vermektedir, ayrıca 29 hastada (%33,3) SD ve 16 hastada (%18,4) PD izlenmiştir. Gemsitabin-karboplatin kolunda ise beş hastada (%5,6) CR ve 21 hastada (%23,6) PR vardır. Bun-lar %29,2'lik bir ORR oranı sağlamaktadır. Stabil hastalığı olan 39 hasta (%43,8) ve progresif hasta-lığı bulunan 21 (%23,6) hasta saptanmıştır. Gem-sitabin-sisplatin ve GCa kollarındaki yanıt oranla-rı istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde farklı de-ğildir ama GC kolunda, GCa kolundaki %29 ora-nı ile karşılaştırıldığında daha yüksek olan %41'lik bir yanıt oranı mevcuttur. Medyan sağka-lım süresi, GC grubunda 8,75 ay ve GCa grubun-da 8 aydır ($p=0,9024$).^[31] Çalışmamızda yer alan evre IIIB ve evre IV hastalarda GCa ile CR



Şekil 2. Evre IIIB ve evre IV KHDAK'de tedaviye göre sağkalım.

%2,43, PR %34,14, SD %39,02 ve PD %24,39 olarak saptanmıştır, toplam yanıt %36,57'dir. Zatlokal ve ark.'nın sonuçlarına göre yanıt oranları daha yüksek olup, ortalama yaşam süresi de (11 ay) daha uzundur. Bu farklılık diğer çalışmada evre IV hastaların çoğunlukta olmasına karşılık çalışmamızda evre IIIB hastaların sayıca daha fazla olmasına bağlanmıştır.

Bir metaanalizde, evre IV KHDAK'li hastalarda GCa faz-I çalışmasında objektif yanıt oranı %20 (95% CI, 7 to 41%), median sağkalım süresi 7 ay, bir yıllık sağkalım süresi %24 (95 CI, 9 to 45%) olarak bulunmuştur. Dört hafta arayla uygulanan GCa ile median yaşam süresi 11-16 ay olarak saptanırken, üç hafta arayla uygulamada bu süre 10-14 ay olarak bulunmuştur.^[32] Evre IV hasta grubumuzda üç hafta arayla uygulanan GCa tedavisi ile ortalama yaşam süresi 10 ay ve bir yıllık sağkalım oranı %29,4'tür.

Rudd ve ark.,^[33] GCa'nın Avrupa'da sık bir şekilde kullanılmakta olan mitomisin/ifosfamid/sisplatin (MIP) kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bir faz-III çalışmasının sonuçlarını sunmuşlardır. Gemsitabin-karboplatin kolunda median sağkalım süresi 10 ay, bir yıllık sağkalım %40, MIC'de median sağkalım 7,6 ay, bir yıllık sağkalım %30, tüm cevap (CR+PR) oranı GCa kolunda %42, MIC kolunda %41 olarak bulunmuştur. Trombositopeni GCa kombinasyonunda daha fazla meydana gelmiştir.

2003 yılında yayınlanan çok merkezli randomize bir faz II çalışmada GC ile GCa rejimleri karşılaştırılmıştır. Yüz yirmi beş evre IIIB ve evre IV KHDAK hastasının değerlendirildiği bu çalışmada, 62 hastaya GC verilirken, 63 hastaya GCa verilmiştir. Karboplatin-gemsitabin kolunda 18 hastada, GC kolunda 26 hastada objektif yanıt gözlenmiş olup her iki kol arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Ortalama yaşam süreleri GCa kolunda 10,8 ay iken GC kolunda 10,4 ay olarak bulunmuştur. Yanıt oranı GC grubunda %41,9, GCa grubunda %31, bir yıllık yaşam oranları sırasıyla %42 ve %43'tür (p=0,92). İki tedavi kolu arasında toplam sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Genel olarak her iki tedavi de iyi bir şekilde tolere edil-

miş ve her tedavi siklusunda kaydedilen toksisite-ler genelde hafif olmuştur. En sık gözlenen toksisite-ler lökopeni, anemi, trombositopeni, bulantı, kusma, nöropati ve alopesidir. Gemsitabin-sisplatin kolunda yer alan tedavi sikluslarının belirgin şekilde yüksek bir oranında bulantı/kusma, renal toksisite ve nöropati görülmüştür (p<0,0005).^[34]

2003 yılında yapılan bir faz-III çalışmada ileri evre KHDAK'de GCa ile MIC/MVP (mitomisin, vinblastin, sisplatin) rejimleri karşılaştırılmıştır. Bir yıllık yaşam süresi MIC/MVP kolunda %32,5, GCa kolunda %33,2, sırasıyla yanıt oranları %33 (dört CR, 57 PR), %30 (üç CR, 54 PR) olarak bulunmuştur.^[35]

Karboplatinin sisplatin'e göre çeşitli avantajları vardır. Hematolojik toksisitesi haricinde daha iyi bir şekilde tolere edilmekte ve daha az renal, nörolojik ve gastrointestinal yan etkiler göstermektedir. Üstelik sisplatin tedavisinin gerektirdiği agresif hidrasyon ve antiemetik tedavisini de gerektirmemektedir. Sisplatin analogları ve kombinasyonları ile ilgili olarak *Eastern Cooperative Oncology Group* tarafından yapılan bir çalışmada GCa ile uygulanan başlangıç tedavisi biraz daha düşük yanıt oranına (%9) rağmen en iyi medyan sağkalım süresini sağlamıştır. Diğer tedavi rejimlerinin herhangi birinde saptanan 25 haftadan az sağkalım süresine karşı medyan 31 haftalık bir sağkalım süresi sağlamıştır, ayrıca en az sayıda grade 4 toksisiteye yol açmıştır.^[36] Kanseri ve Lösemi Grubu B tarafından yapılan başka bir çalışmada da evre III ve evre IV hastalarından oluşan karışık bir grupta %16'lık bir yanıt oranı saptanmıştır.^[37]

Zatlokal ve ark.'nın çalışmasında GCa ve GC tedavi kollarında görülen majör toksisite-ler anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni olup trombositopeninin insidansı GCa kolunda anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Her iki tedavi kolundaki toksisite-lerin tipi ve insidansı benzerdir, ancak bunun tek istisnası GC kolunda daha yüksek bir alopesi ve diyare insidansının bulunması ve bulantı/kusmanın belirgin şekilde daha yüksek oranda görülmesidir.^[31]

Çalışmamızda, GCa rejimine bağlı toksisite-ler DSÖ kriterlerine göre kaydedilmiş ve en sık anemi, lökopeni, bulantı-kusma, ateş ve diyare ile

karşılaşılmış, trombositopeni oranı düşük kalmıştır.

Hematolojik komplikasyonların gözden geçirildiği Çakan ve ark.'nın serisinde altı hastanın bulunduğu GCa kolunda sadece bir hastada grade-4 trombositopeni ile karşılaşılmış, grade-3 ve grade-4 anemi veya nötropeni izlenmemiştir.^[38] Çalışmamızda yer alan 41 hastaya 165 adet GCa kürü uygulanmıştır. Hastaların %3,63'ünde grade-3 nötropeni, %1,81'inde grade-3 trombositopeni ve %0,6'sında grade-4 trombositopeni saptanmıştır. Toksikite nedeniyle tedavi durdurulması gerekmemiştir.

Sonuç olarak, lokal ileri ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gemsitabin ve karboplatin kombinasyonu hastalar tarafından iyi tolere edilen, yaşam süresini uzatmada etkili ve toksisitesi kabul edilebilir sınırlarda olan bir tedavidir.

KAYNAKLAR

1. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):320-32.
2. Göker E, Şanlı A, Uslu R, Mesut A. Akciğer kanserlerinde kemoterapi. In: Haydaroğlu A, editor. Akciğer kanserleri tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000. p. 223-36.
3. Ettinger DS, Cox JD, Ginsberg RJ, Komaki R, Kris MG, Livingston RB, et al. NCCN Non-Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1996;10(11 Suppl):81-111.
4. Aygencel Ş, Öztürk GC. Akciğer kanserinin palyatif tedavisinde güncel yaklaşımlar. In: Hastürk S, Yüksel M, editors. Akciğer kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup Yayınevi; 2000. p. 339-50.
5. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, 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(4):633-41.
6. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19-21.
7. Thatcher N, Ranson M, Lee SM, Niven R, Anderson H. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1995;6 Suppl 1:83-95.
8. Cojean I, Le Chevalier T. Chemotherapy of stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1995;6 Suppl 3:S41-4.
9. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899-909.
10. Crinò L. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. The experience of Italian Cooperative Groups. *Ann Oncol* 1995;6 Suppl 3:S45-7.
11. Leung WT, Shiu WC, Pang JC, Lau J, Tao M, Leung SF, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus best supportive care in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1992;49(5):321-6.
12. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117(2):358-64.
13. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1336-43.
14. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, 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(10):3188-94.
15. Le Chevalier T, Brigrand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12(2):360-7.
16. Stephens RJ, et al. The big lung trial-determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with NSCLC: Preliminary results in the supportive care setting 38 th Ann Meeting of ASCO May 18-21, 2002 / Orlando, Florida, Abstract 1161.
17. Demirelli FH, Özgüroğlu M, Demir G. Kanser kemoterapisi uygulama ilkeleri. İstanbul; 1997. p. 1-132.
18. Chendra P, Belant MD. Paclitaxel and dosetaxel combinations in non small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:144-51.
19. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel and carbo-

- platin 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(8):1860-70.
20. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18(2):106-15.
 21. WHO Handbook for reporting of cancer treatment. 1979.
 22. Yılmaz U, Yalnız E, Utkaner G, Yalnız Ö, Yüksel M, Kamalı Ü. Lokal ilerlemiş ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ifosfamid, vinblastin ve mitomisin etkinliği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;48:44-50.
 23. Gündoğdu C, Karalezli A, Dursun G, Mısırlı F, Boyacı H, Yurdakul M ve ark. "Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde iki kemoterapi kombinasyonunun karşılaştırılması. Mitomisin, Etoposide, ve cisplatin (MVC) kombinasyonuna karşı mitomycin, ifosfamide ve cisplatin (MİC)". *Solunum Hastalıkları* 1994;5:317-25.
 24. Ettinger DS, Finkelstein DM, Sarma RP, Johnson DH. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1430-5.
 25. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG. Cancer of the lung. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenbert SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1993. p. 673-723.
 26. Lilenbaum RC, Green MR. Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1391-402.
 27. Hansen HH, Lund B. Single agent therapy with gemcitabine in lung cancer: a review. *Lung Cancer* 1994;11:28-9.
 28. Anderson H, Lund B, Bach F, Thatcher N, Walling J, Hansen HH. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1821-6.
 29. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg TA. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1535-40.
 30. Le Chevalier T, Gottfried M, Gatzemeier U, Shepherd F, Weynants P, Cottier B, et al. A phase II multicenter study of gemcitabine in non small cell lung cancers. [Article in French] *Bull Cancer* 1997;84(3):282-8. [Abstract]
 31. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanová M, Kolek V, Skricková J, Pesek M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003;41(3):321-31.
 32. Thomas P, Robinet G, Ferri-Dessens RM, Léna H, Gouva S, Vernejoux JM, et al. Phase I trial of gemcitabine and carboplatin in metastatic non-small-cell lung cancer: a Groupe Français de Pneumo-Cancérologie Study. *Lung Cancer* 2002;36(2):191-8.
 33. Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIb or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23(1):142-53.
 34. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MB, Mattioli R, Lippe P, Trivisonne R, et al. Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41(1):81-9.
 35. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, Clemons M, Ranson M, Hassan J, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98(3):542-53.
 36. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Mason B, 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(11):1602-13.
 37. Green MR, Kreisman H, Lickart S, et al. Carboplatin in non-small cell lung cancers: The Cancer and Leukemia Group B experience. Carboplatin (JM-9). In: Bunn PA, Canetta R, Ozols R, et al. (editors). *Current perspectives and future directions*. Philadelphia, PA: Saunders; 1990. p. 301-6.
 38. Çakan A, Erbaycu AE, Aksel N, Özsoz A. Akciğer kanserli olgularda kemoterapi sonrası gelişen hematolojik komplikasyonlar. *Solunum Dergisi* 2004;6(2):53-61.