

İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Vinorelbin-Sisplatin ile Gemsitabin-Sisplatin Kemoterapi Rejimlerinin Etkinliklerinin Değerlendirilmesi

The Effectiveness of Vinorelbine plus Cisplatin and Gemcitabine plus Cisplatin in Local Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer

Berna Eren Kömürcüoğlu, Hamide Aydoğdu, Serpil Tekgül, Enver Yalnız, Emel Özden

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

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, lokal ileri evre KHDAK tedavisinde vinorelbin-sisplatin (VP) ve gemsitabin-sisplatin (GP) rejimlerinin etkinlik, toksisite, yaşam kalitesi ve yaşam süresi açısından, etkinlik ile farklılıklarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: VP kolunda 24 olguya vinorelbin 30 mg/m² (1. ve 8. gün) ve sisplatin 80 mg/m² (1. gün), GP grubunda 24 olguya gemsitabin 1250 mg/m² (1. ve 8. gün) ve sisplatin 80 mg/m² (1. gün) uygulandı. Kombinasyonlar, 21 gün ara ile en çok dört kür yapıldı. Olgulara EQRTC-QLQ C30 ve EORTC-QLQ LC yaşam kalitesi anketleri her kür öncesi uygulandı. Olgular tedavi sonrası iki yıl izlendi ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: VP kolundaki on hastada kısmi yanıt (%45.5), sekiz hastada stabil yanıt (%36.4), dört hastada progresif yanıt; GP kolunda 11 hastada kısmi yanıt (%45.8), dokuz hastada stabil yanıt (%37.5), dört hastada progresif hastalık saptandı. İki grupta da tam yanıt izlenmedi. Ortalama yaşam süresi iki kolda sırasıyla, 9 ile 11 ay, progresyon süresi 6 ile 5 ay, bir yıllık yaşam süresi %41.6 ile %30.9 idi. Yanıt oranları, ortalama yaşam süresi ve bir yıllık yaşam süresi arasında anlamlı bir fark yoktu. En sık görülen hematolojik yan etki VP ve GP kolunda grad I anemi idi (%13-%20.71). Grad 3-4 nötropeni ve nötropenik ateş VP kolunda daha sık izlendi (%16.6-%3.6). Nonhematolojik toksisiteler arasında VP kolunda konstipasyon, GP kolunda ateş daha fazla görüldü. Yaşam kalitesi değerlendirmesinde, VP kolunda sosyal fonksiyonda kötüleşme, GP kolunda fonksiyonel skalada KT ile birlikte bir düzelme vardı.

Sonuç: Nötropeni ve nötropenik ateşe VP kolunda daha sık rast-

ABSTRACT

Aim: Aim of the study is to determine the effectiveness and differences on the effectiveness, survival, toxicity and quality of life assessment of vinorelbine plus cisplatin (VP) and gemcitabine plus cisplatin (GP) chemotherapy regimens in local advanced NSCLC.

Material and methods: Twenty four patients received vinorelbine 30 mg/m² (day 1 and 8) plus cisplatin 80 mg/m² in VP arm and gemcitabine 1250 mg/m² (day 1 and 8) plus cisplatin 80 mg/m² in GP arm. Cycles were received in every 21 days up to four cycles. Quality of life assessment (EQRTC-QLQ C30 and EORTC-QLQ LC) was performed before each cycle. Patients were followed-up two years after therapy and results were evaluated retrospectively.

Results: In VP arm partial response was found in ten patients (45.5%), stable disease in eight patients (37.5%) and progressive disease in four patients. In GP arm partial response was found in 11 patients (45.8%), stable disease in nine patients (37.5%), progressive disease in four patients. Median survival time in each arm was 9 and 11 months, time to progression 6 and 5 months, one year survival was 41.6% and 30.9% respectively. There were no differences between groups in response rates, median survival time and one year survival time. Grade I anemia was the most common hematological toxicity in each group (13%-20.71%). There were significant differences in grade 3-4 neutropenia between arms which was significantly higher in VP arm (16.6%-3.6%). There were statistical differences in non-hematological toxicities; constipation was higher in VP arm, fever was higher in GP arm. Quality of life assessment found

Alındığı tarih: 28 Kasım 2008; Revizyon sonrası alınma: 4 Kasım 2009; Kabul tarihi: 26 Ocak 2010

Yazışma adresi (Address for correspondence): Uzm. Dr. Berna Eren Kömürcüoğlu, 550 Sokak, No: 35, D: 15 Bornova 35040 İzmir, Tel: 0 (232) 374 70 95; E-posta: bernaeren@hotmail.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(1): 7-12

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

landı ancak oranlar literatürle uyumluydu. Lokal ileri ve ileri evre KHDAK'de VP ve GP kombinasyonları arasında yanıt, yaşam süresi, yaşam kalitesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar sözcükler: gemcitabin-sisplatin, kemoterapi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, vinorelbin-sisplatin, yaşam kalitesi

deterioration in social function in VP arm, improvement in other functions. In GP arm there was improvement in functional status with chemotherapy.

Conclusion: There were significant differences in neutropenia in VP arm but percentages were consistent with literature. No differences were identified in response rate, survival, quality of life scale between VP and GP regimens in local advanced NSCLC.

Keywords: chemotherapy, gemcitabine plus cisplatin, nonsmall cell lung cancer, quality of life scale, vinorelbine plus cisplatin

GİRİŞ VE AMAÇ

İlerlemiş KHDAK olgularına tanı konulduğunda, olguların %70'inde lokal olarak ileri (Evre B) ya da metastatik hastalık (Evre 4) vardır. Evre IIIB ve IV iyi performanslı olgularda kemoterapinin, destek tedavisi ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir şekilde daha uzun sağkalım süreleri sağladığı ve yaşam kalitesini anlamlı şekilde düzelttiği gösterilmiştir.¹⁻⁴

KHDAK tedavisinde, platin ile kombine edildiğinde umut vaat eden çok sayıda yeni KT ajanı geliştirilmiştir (gemcitabin, vinorelbin ve taksanlar vb). Bu ajanların kombinasyonlarıyla yapılan birçok çalışmada, bunların, eski nesil ajanlarla karşılaştırıldığında etkinlik, toksisite ve yaşam kalitesi açısından daha avantajlı oldukları izlenmiş ancak yaşam süresinde pek az uzama gösterilebilmiştir.¹⁻⁴

Çalışmamızın amacı, ileri evre KHDAK'de iki farklı ilaç kombinasyonu olan vinorelbin-sisplatin (NP) ve gemcitabin-sisplatinin (GP), sağkalım, toksisite, yanıt oranı ve yaşam kalitesi bakımından karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık sağlayıp sağlamadığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 2003-2004 yılları arasında, bir göğüs hastalıkları ve cerrahisi eğitim ve araştırma hastanesinde, ileri evre KHDAK tanısı alan ve rutin kemoterapi protokolü uygulanan (iki kolda 24'er hasta) toplam 48 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar tedavi sırasında ve sonrasında iki yıl boyunca izlendi ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerine göre, 18-75 yaşları arasında, performans ECOG <2, beklenen yaşam süresi >12 hafta, daha önceden kemoterapi almamış ve kemik iliği, hepatik ile renal rezerve sahip, histolojik olarak primer akciğer Ca tanısı almış olgular dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılanlar, cerrahi sonrası nüks, eşlik eden diğer sistem maligniteleri, tedavi öncesi küratif radyoterapi alımı, altı ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, dekompanse metabolik hastalık ve akut enfeksiyonu olan olgulardı.

Olguların, tedavi öncesi hemogram, kan biyokimyası (glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, kalsiyum, total bilirubin) incelendi. PA akciğer grafisi, toraks BT, üst batın USG, bronkoskopi yapılarak klinik evresi belirlendi. Semptomu olan olgulardan kemik sintigrafisi, beyin BT vb tetkikleri istendi.

Performans durumu ECOG skalasına göre belirlendi. Olgulara, EQRTC QLQ-C30 ve EORCT QLQ-LC13 yaşam kalitesi anketi, hem tanı sırasında hem de her KT kürü öncesi uygulandı.

Olgular randomize edilerek 1. gruba navelbin 30 mg/m² (1. ve 8. gün) sisplatin 80 mg/m², 2. gruba gemcitabin 1250 mg/m² (1. ve 8. gün) sisplatin 80 mg/m², 21 günde bir uygulandı. Kemoterapi, 21 gün aralar ile en fazla dört siklus verildi. Her takip eden siklus başında PA akciğer radyogramı ve ayrıntılı kan sayımı, tüm biyokimya, EKG ile yanıt ve toksisite değerlendirmeleri yapıldı. KT'nin 8.-15. gününde hemotolojik toksisite değerlendirildi. Hastalar ikinci siklus sonrasında toraks BT ve gerekli diğer evreleme tetkikleri (USG vb) ile yanıt açısından izlendi. Yanıt görülürken tedaviye devam edilirken, progresyon izlenenlerde tedavi kesildi. Hematolojik ve nonhematolojik toksisiteler, her siklusta DSÖ toksisite kriterlerine uygun şekilde değerlendirildi. Dört siklus kemoterapi tamamlandıktan bir ay sonra genel yanıt değerlendirmesi yapıldı. Daha sonra üçer aylık kontrollerle hastalar iki yıl boyunca izlendi.

Hematolojik toksisitede doz ayarlaması:

Yedi günden uzun süren Grad 4 nötropenide, Grad 3-4 nötropeni ve febril atakta, Grad 4 anemi ya da trombositopenide; KT dozları %25 azaltıldı ve takip eden kürlerde de bu doz uygulandı.

Radyoterapi

Evre IIIB olgularda 2. siklus sonrasında toraks ve mediastene yönelik küratif RT (6600 cGy) uygulandı. KT'ye objektif yanıt alınan olgular ile performansı iyi, stabil hastalık yanıtı alınan olgularda, RT sonrasında KT'ye iki kür daha devam edildi.

Vena kava superior sendromu, trakea ve ana bronş obstrüksiyonu, beyin metastazı ve masif hemoptizisi vb olan olgulara palyatif radyoterapi uygulandı.

Sağkalım süresi, patolojik tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak kaydedildi. Yaşam süre analizleri Kap-

lan-Meier yöntemiyle değerlendirildi. Yanıt Değerlendirmesinde, DSÖ'nün tümör yanıtı ile ilgili Tam Yanıt (CR), Kısmi Yanıt (PR), Stabil Hastalık (SD), Progresif Hastalık (PD) tanımlamaları kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve başlangıçtaki özellikleri için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tablolaştırılmış veriler için Pearson'un χ^2 testinde güven aralığı %95 alındı. Yaşam süresi analizleri Kaplan-Meier ve log-sıra testiyle değerlendirildi. Toksikite Wilcoxon Signed sıra testiyle yapıldı. QoL skorlarının karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed sıra testi, iki kemoterapi rejimini karşılaştırmak için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 48 olgunun demografik özellikleri **Tablo I**'de yer almaktadır. İki grup eşleştirilip karşılaştırıldığında, cinsi-

yet, yaş, ECOG, histolojik tip ve evre dağılımları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

İki KT grubunda da olguların %70'i dört siklus kemoterapiyi tamamladı. VP' de iki (%8.3), GP' de altı (%7.1) olgu üç kür kemoterapi almıştı. Olguların tedavi gruplarına göre aldıkları kemoterapi siklus sayıları ve toplam kür sayısı arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Olgular evrelere göre değerlendirildiğinde VP ile GP kolları arasında yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$) (**Tablo II**).

Hematolojik toksisiteelerde, VP kolunda grad 3-4 nötropeni sıklığı, GP koluna göre anlamlı olarak daha sıktı ($p < 0.05$) VP kolunda dört hastada febril nötropeni gelişti; ikisi, tedaviye karşın öldü. GP kolunda hiçbir hastada febril nötropeni gelişmedi. Diğer hematolojik parametreler arasında anlamlı farklılık yoktu.

Nonhematolojik toksisiteelerde arasında, istatistiksel olarak VP kolunda konstipasyon daha fazla görülürken ($p = 0.012$), GP kolunda ateş daha fazlaydı ($p = 0.039$). Diğer nonhematolojik toksisiteelerde arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

	Vinorelbin- Sisplatin "Grup 1" VP		Gemsitabin-Sisplatin "Grup 2" GP	
Cinsiyeti E/K	22/2		23/1	
Yaş ortalaması	61		59	
Yaş aralığı	43-72		47-72	
Performans durumu (ECOG'a göre)	0	1 (%4.16)	1 (%4.16)	
	1	19 (%79.16)	22 (%91.66)	
	2	4 (%16.66)	1 (%4.16)	
Evre (Mountain'e göre)	III B	11 (%45.83)	12 (%50)	
	IV	13 (%54.16)	12 (%50)	
Histolojik tip	Skvamoz hücreli Ca	9 (%37.5)	7 (%29.16)	
	Adenokarsinom	5 (%20.83)	6 (%25)	
	Alt grubu belirlenemeyen	10 (%41.66)	11 (%45.83)	

*Grupların özellikleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$)

Yanıt	Evre IIIB		Evre IV		Toplam	
	VP	GP	VP	GP	VP	GP
CR	-	-	-	-	-	-
PR	5 (%55.60)	5 (%41.70)	5 (%38.50)	6 (%50.0)	10(%45.50)	11(%45.83)
SD	3 (%33.30)	4 (%33.30)	5 (%38.50)	5 (%41.70)	8 (%36.40)	9 (%37.5)
PD	1 (%11.10)	3 (%25.00)	3 (%23.10)	1 (%8.30)	4 (%18.20)	4 (%16.66)
TOPLAM	9 (%100)	12 (%100)	13 (%100)	12 (%100)	22† (%100)	24(%100)

*Evrelere göre VP ve GP kolları arasında yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$).
†Yanıt değerlendirilmesi, VP kolunda 2 olgu öldüğü için 22 olgu üzerinden yapılmıştır.

Tablo III. Evrelere göre gruplarda yaşam süreleri

	Evre IIIB		Evre IV		Toplam	
	VP	GP	VP	GP	VP	GP
Ortalama yaşam (ay)	9	12	9	10	9	11
1 yıllık yaşam (%)	45	48	38	11	41.6	30.9
Güven aralığı (ay)	6-18	–	9-13	7-13	6-12	9-13

* Yaşam süresi analizinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.70$).

Olguların yaşam süreleri incelendiğinde, ortalama yaşam süresi on aydır. Yaşam süresi analizi açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.70$) (Tablo III ve Şekil 1). İki KT rejimi arasında, progresyona kadar geçen süre incelendiğinde, istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunamadı ($p=0.65$).

Evre IIIB ve Evre IV hastalarda VP ve GP kolu arasında ortalama yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.97$, $p=0.49$). GP kolunda Evre IIIB olan hastalar içinde hayatta olanların sayısı fazla olduğu için güven aralığı değeri verilemedi.

Yaşam Kalitesi

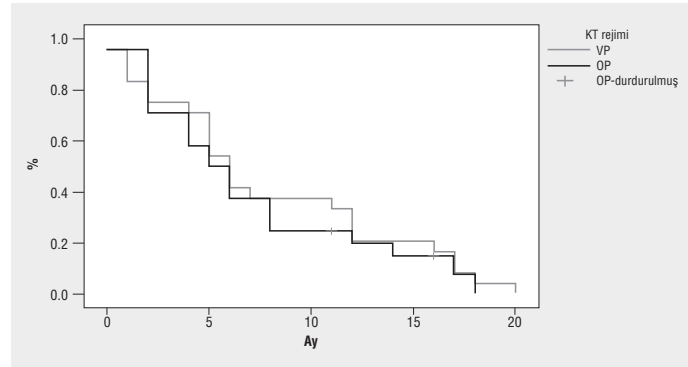
EORTC QLQ-C30 ve LC13 anketine, VP ve GP kolundaki bütün hastalar, aldıkları kemoterapi süresince katıldılar. QLQ-C30 anketinde, VP kolunda fonksiyonel skala değerlendirildiğinde; fiziksel, rol, duygusal ve bilişsel fonksiyonda düzelme görülmesine karşılık, sosyal fonksiyonda kötüleşme saptandı. GP kolunda ise, fiziksel, rol, duygusal, bilişsel ve sosyal fonksiyonda düzelme görüldü.

QLQ-C30 ve LC13 anketinde semptom skalasında; VP kolunda yorgunluk, ağrı ve dispne kemoterapi ile birlikte bir azalma görülürken, bulantı-kusma, iştah kaybı, ağızda acı tat, alopesi 1. ve 2. kürde artış göstermiş, daha sonra ise bu şikâyetlerde azalma izlenmiştir. Konstipasyonda ise, 1. kürde bir artma olmuş, daha sonraki kürlerde bu semptomun gerilediği gözlenmiştir. Semptom skalasında VP ve GP kolu arasında 3. kürde dispne skalasında bir farklılık gözlenmiştir. GP kolunda 2. kürden sonra (3. kür öncesi yapılan ankette) dispne görülmezken VP kolunda bu semptom azalarak da olsa devam etmiştir ($p=0.025$) (Tablo IV).

Hastalar ekonomik yük açısından değerlendirildiğinde, VP kolunda GP koluna göre bir ekonomik güçlük ortaya çıkmıştır ($p=0.030$, $p=0.015$, $p=0.025$, $p=0.015$) (Tablo IV).

TARTIŞMA

Günümüzde ileri evre KHDAK tedavisinde en iyi kemoterapi rejimi ya da en etkili tedavi araştırılmaya devam etmektedir. Son yıllarda hedefe yönelik ajanların standart kemoterapiye eklenmesinin umut verici sonuçlar vermesine karşılık, platin baz-

**Şekil 1.** VP ve GP kolunda sağkalım eğrileri

lı kombinasyonların kullanımı hâlâ birçok uluslararası kılavuzda standart öneridir.¹⁻³

Taksan grubu ilaçlar, gemcitabin, navelbin, vinblastin gibi son jenerasyon kemoterapötik ajanlarla platinli kombinasyonların, eski nesil kombinasyonlara göre beklenen avantajı, yaşam süresinde uzamadan çok, tedavi yanıt oranlarında artma, toksisite profillerinde azalma, tedaviye uyumun artması ve yaşam kalitesinde düzelmeye kendini göstermiştir.¹⁻⁵ Yeni ajanlarla yapılan çalışmalarda daha çok bu parametreler ve özellikle yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ön plana çıkmakta ve kombinasyonların birbirlerine göre farklılıkları bildirilmektedir.⁶⁻⁹

Çalışmamızda, günlük pratikte sık kullanılan VP ve GP kombinasyonlarının etkinlik, sağkalım, toksisite, yanıt oranı ve özellikle yaşam kalitesi (QoL) bakımından birbirlerine göre anlamlı bir farklılık sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır.

İleri evre KHDAK'de VP rejimi etkinliğini araştırılan çalışmalarda ortalama yaşam süresi 8-9.3 ay, progresyon süresi 4-5 ay ve bir yıllık yaşam süresi %22-36 olup, bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.⁶⁻⁸

GP ile yapılan çalışmalarda ise yanıt oranı %21-40, ortalama yaşam süresi 8.1-9.1 ay, progresyon süresi 4.5-6.9, bir yıllık yaşam süresi %32-39 arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçları da diğer çalışmalar ile uyumlu görülmektedir.⁹⁻¹²

Literatürde GP ve VP kombinasyon rejimini karşılaştıran birçok faz 2-3 çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda olduğu gibi, VP ile GP kolu arasında yanıt oranları, ortalama yaşam süresi, progresyon süresi ve bir yıllık yaşam süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo V).¹³⁻¹⁸

Tablo IV. GP ve VP kolunda EORTC QLQ-C30 anketi

	GP Başlangıç (Ort ± SS)	VP Başlangıç (Ort ± SS)
QL-2	66.6±3.7	62.8±5.2
Fonksiyonel skala		
PF2	90.5±1.8	88.7±2
RF2	87.5±2.8	86.3±2.8
EF	78.1±4.8	81.8±5.3
CF	93±2	93.9±2.5
SF	91.6±3.6	98.4±1.5
Semptom skalası		
Yorgunluk	33.3±6	31.3±5.5
Bulantı-Kusma	-	2.2±2.2
Ağrı	33.3±7.4	29.5±6.1
Dispne	29.1±14.6*	22.7±7*
Uykusuzluk	8.3±3.6	9.1±5
İştah kaybı	30.5±7	18.1±8.4
Konstipasyon	1.3±1.3	1.5±1.5
Diyare	4.1±4.1	7.5±3.7
Maddi güçlük	5.5±2.6 [†]	25.7±10.7 [†]

*Semptom skalasında VP ve GP kolu arasında 3. kürde dispne skalasında bir farklılık gözlenmiştir ($p=0.025$).
[†]VP kolunda GP koluna göre bir ekonomik güçlük görülmekteydi (sırasıyla 1. 2. 3. ve 4. kür değerlendirmeleri: $p=0.030$, $p=0.015$, $p=0.025$, $p=0.015$).

Tablo V. İleri Evre KHDAK'de VP/GP kemoterapi protokolünün Faz 2-3 Çalışma Sonuçları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı (%)	Ort. Yaşam Süresi*	Progresyon Süresi*	1 Yıllık Yaşam Süresi (%)
Martoni ¹³	137/135	32 / 27	11 / 11	5 / 5	39.7 / 44.4
Gebbia ¹⁴	140/138	44 / 34	9/8.2	4.1 / 4	24 / 20
Chang ¹⁵	40 / 36	26 / 34	12 / 13	8 / 8	-
Scagliotti ¹⁶	201/205	30 / 30	9.5 / 9.8	4.6 / 5.3	37 / 37
Comella ¹⁷	60 / 60	25 / 30	8.7 / 10.5	-	34 / 40
Çalışmamız	24 / 24	55.6/ 41.7	9 / 11	6 / 5	41.6 / 30.9

Ancak çalışmamızda, diğer çalışmalara göre yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, çalışmamızdaki hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması olabilir, çünkü yaş, evre ve performans durumu bakımından bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar benzerlik göstermektedir.

İki rejimin toksisite için değerlendirmelerinde, literatürde birbirinden çok farklı oranlar bildirilmiştir. Hematolojik toksisite-lerden grad 3-4 nötrojeni, VP kolunda %75-19 arasında, GP kolunda %9-40 arasında, Grad 3-4 trombositopeni VP kolunda %0-20, GP kolunda %9-30 arasında, grad 3-4 anemi VP kolunda %6-25, GP kolunda %3.9 ile 18 arasında bildirilmiştir.¹³⁻¹⁷

Çalışmamızda, hematolojik toksisiteler arasında grad 3-4 nötrojeni %16.6/%3.65, grad 3-4 anemi %1.19/%4.87, grad 3-4 trombositopeni %1.19/%2.43 oranında görülmüştür. VP kolunda grad 3-4 nötrojeni sıklığı ve onunla ilişkili ölüm daha

sık izlenmiştir. VP kolunda nötrojeni sıklığının GP koluna göre daha fazla izlenmesi literatür ile uyumluydu. İki grup arasında, trombositopeni ve anemi açısından bir fark yoktur.

Nonhematolojik toksisiteler açısından bakıldığında, bazı çalışmalarda hepatotoksisite GP kolunda daha fazla görülmüştür.^{13,15} Çalışmamızda ise hepatotoksisite VP kolunda %2.38, GP'de ise %1.21 saptandı ancak aralarında istatistiksel farklılık bulunmadı. Periferik nöropati, literatürde genel olarak VP kolunda daha fazla görülürken,^{13,14,16} çalışmamızda (GP kolunda %2.43, VP kolunda %1.19) istatistiksel bakımdan anlamlı olmamakla birlikte, daha yüksek görülmüştür. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması bunda bir etken olabilir.

Vinka alkaloidlerinin bilinen yan etkisi olan lokal venöz toksisite, literatürle uyumlu olarak çalışmamızda VP kolunda

sıktır. Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.^{13,14,17}

Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki iki kombinasyon arasındaki toksikolojik farklılıklar, bu iki tedavinin klinik olarak uygulanabilirliğini istatistiksel açıdan tehlikeye sokmamaktadır.

Diğer çalışmalarda gözlenen bulantı-kusma ve anemi ile ilgili farklılıkların hiçbiri bizim çalışmamızda görülmemiştir.¹³⁻¹⁷ Dolayısıyla emezis, majör emetik ajan olan cisplatin etkisine bağlanabilir.

İleri evre KHDAK bulunan hastalar çoğunlukla hastalıkla ilişkili semptomlardan şikâyetçidir. Bu yüzden, bu hastalıkta tedavinin en büyük amacı, yaşam süresinin uzatılmasının dışında QoL'da düzelleme sağlanması olmalıdır.²⁻⁵ İki kemoterapi rejimi de, objektif yanıtın dışında, öksürük, hemoptizi, ağrı gibi can sıkıcı akciğer kanseri semptomlarında da belirgin bir rahatlama sağlamıştır.

Jassem ve Criono, GP ile yapmış oldukları çalışmada, QoL değerlendirmesinde çalışmamızda olduğu gibi bulantı-kusma, alopesi, iştahsızlık gibi kemoterapinin yan etkilerinin görüldüğü semptomlarda artma, hemoptizi, öksürük, ağrı gibi semptomlarda ise düzelleme saptamışlardır. Rol ve sosyal işlevsellikte ise zaman içinde bir azalma görülmüştür.^{9,18,19} Hastaların önemli bir bölümünde global QoL ve belirli yaşam fonksiyonlarında düzelleme tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise fonksiyonel skalada birinci kürde daha çok bir bozulma görülürken ilerleyen kemoterapi rejimleri ile bu fonksiyonlarda düzelleme ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, ileri evre KHDAK'de kemoterapi uygulamaları ile ilgili kararlar, risk-yarar oranlarının dikkate alınmasını gerektirir. Yaptığımız çalışma ile KHDAK'de uygulanan VP ile GP kombinasyonları arasında yanıt oranı, ortalama yaşam süresi, bir yıllık yaşam süresi, yaşam kalitesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. VP kolunda grad 3-4 nötropeni ve febril nötropeniye bağlı ölüm daha sık izlenmiştir, ancak nötropeni oranının literatürle uyumlu olması ve istatistiksel farklılığın çalışmamızdaki hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü. İki kemoterapi rejimi de, mevcut verilerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesinden sonra terapötik bir seçenek olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Nonsmall Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in nonsmall cell lung cancer; a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomised trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.
2. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Addition of platinum compounds to a new agent in patient with advanced NSCLC; a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004;15:1782-1789.
3. Rinaldi M, Cauci C, Gridelli C. First line chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC. *Ann Oncol* 2006;17:64-67.
4. David G, Pfister J, David H et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-353.
5. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğtul G ve ark. Epidemiyoloji. *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım*. (Editör: Akkoçlu A, Öztürk C) Toraks Kitapları sayı:1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1999:17-22.
6. Depierre A, Chastang C, Quoix E et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 1994;5:37-42.
7. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.
8. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus 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.
9. Crinò L, Scagliotti GV, Ricci S et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522-3530.
10. Cardenal F, López-Cabrero MP, Antón A et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
11. 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;10:346:92-98.
12. Shepherd FA, Abratt R, Crino L et al. The influence of gemcitabine and cisplatin schedule on response and survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;30:117-125.
13. Martoni A, Marino A, Sperandi F et al. Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:81-92.
14. Gebbia V, Galetta D, Caruso M et al. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide+gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2003;39:179-189.
15. Chen SC, Lin MC, Chang JW et al. Phase II study of regimen of gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:494-498.
16. 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.
17. Comella P, Frasci G, Panza N et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1451-1457.
18. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY 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;2:360-367.
19. Jassem J, Maciej K M, Roszkowski K et al. A 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;73-79.