

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE GEMCİTABİN-SİSPLATİN KEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ

Fatma DEMİRCİ ÜÇSULAR*, Özgür USLU*, Fevziye TUKSAVUL*, Mehmet GÜLPEK*,
Timur KÖS**, Salih Z. GÜÇLÜ*

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

**Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Bölümü, İZMİR

ÖZET

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde gemcitabin-sisplatin kemoterapisinin etkinliği araştırıldı. 1999-2002 tarihleri arasında kliniğimizde izlenen ve gemcitabin-sisplatin protokolu uygulanan 48 hastanın verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Dosya kayıtları histolojik tip, evre, kemoterapi kür sayısı, kemoterapi ile elde edilen yanıt, toksisite ve genel sağkalım açısından incelendi. Toplam 48 non-rezektabl KHDAK'li hastanın değerlendirilmeye alındığı çalışmada 46'sı erkek 2'si kadın olup, yaşları 39-74 arasındaydı (yaş ortalaması: 64). Hastaların 26'sı (%54) evre III B, 22'si (% 46) evre IV idi. Histolojik alt tip dağılımı şöyleydi: 20 hasta (% 41) skuamöz hücreli, 9 hasta (% 19) adenokarsinom, 1 hasta (%2) büyük hücreli, 18 hasta (% 38) küçük hücreli dışı. Hastaların tümüne gemcitabin-sisplatin kemoterapi rejimi ilk sıra tedavi olarak verildi ve 234 kür uygulandı. 2 kür sonrası yapılan değerlendirmede yanıt elde edilen olgularda aynı rejimle tedaviye devam edilerek tedavi 6 küre tamamlandı. İlk sıra gemcitabin-sisplatin protokolu ile 1 hastada tam yanıt (%2.09), 27 hastada kısmi yanıt (%56.25) elde edildi. Median sağkalım 13.2 ay olarak bulundu. Evre IIIB KHDAK'li olgularda median sağkalım ve 1 yıllık sağkalım sırasıyla 13.4 ay ve % 51 bulundu. Evre IV KHDAK'li olgularda median sağkalım ve 1 yıllık sağkalım sırasıyla 12.3 ay ve % 36 bulundu. Grade 4 anemi % 2.3 , Grade 4 nötropeni % 9.4, Grade 4 trombositopeni ise % 10.25 oranında izlendi. Sonuç olarak evre IIIB ve IV KHDAK'li hastalarda gemcitabin- sisplatin rejiminin etkili ve tolere edilebilirliği yüksek bir kombinasyon olduğu tesbit edildi.

Anahtar kelimeler: gemcitabin, sisplatin, KHDAK, kemoterapi

SUMMARY

Effectiveness of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy in Nonsmall Cell Lung Cancer

The effectiveness of gemcitabine-cisplatin chemotherapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer was evaluated. Data from 48 patients followed in our clinic and treated with gemcitabine-cisplatin protocol between 1999-2002 reviewed respectively. File records were evaluated according to histological type, grade, number of chemotherapy cycle, response to chemotherapy, toxicity and overall survival. 46 of 48 non-resectable NSCLC patients were male, 2 of them were female and their ages were ranged between 39 to 74 (average age were 64). 26 patients (54%) were stage IIIB and 22 of them (46%) were stage IV. The distribution of histological subtype were as follows: 20 patients with squamous cell type (41%), 9 patients with adenocarcinoma (19%), 1 patient with large-cell type (2%), 18 patients with non-small cell type (38%). All of the patients received gemcitabine-cisplatin chemotherapy as a first line therapy and continued for total number of 234 cycles. Patients with favorable response after

Yazışma adresi: Fatma Demirci ÜÇSULAR, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenışehir / İZMİR

Tel: (0232) 433 33 33

e-mail:fdemirciucular@yahoo.com

Alındığı tarih: 12. 07. 2004, kabul tarihi: 11. 06. 2005

2 cycles continued with the same regimen and completed to a total of 6 cycles. Through the gemcitabine-cisplatin protocol, 1 patient experienced a complete response (2.09%) while 27 patients showed partial response (56.25%). The median survival was 13.2 months. The median survival and one year survival rate for stage IIIB patients were 13.4 months and 51% respectively. For NSCLC stage IV patients the median survival and one year survival rate were 12.3 months and 36% respectively. Grade 4 anemia was observed in 2.3% of the cases while grade 4 neutropenia and grade 4 thrombocytopenia were seen in 9.4% and 10.25% of the patients, respectively. As a result, this study showed that gemcitabine-cisplatin regimen is an effective combination with a favorable tolerability and toxicity profile.

Key words: chemotherapy, gemcitabine, cisplatin, NSCLC

GİRİŞ

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanseri olgularının % 80'ini oluşturmaktadır. Bu olguların da 2/3' ü tanı anında rezeksiyon şansını yitirmiş, ileri evre (Evre III B ve IV) olgulardır⁽¹⁾. Hem rastgele yöntemli çalışmalarda hem de bu çalışmaların meta-analizlerinde destek tedavisi ile karşılaştırıldığında KHDAK'nin tedavisinde kemoterapinin küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı bildirilmektedir⁽²⁾. Genel olarak sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin daha iyi yanıt oranı ve sağkalım açısından üstünlük sağladığı gösterilmiştir^(3,4).

Son yıllarda kullanıma giren birkaç kemoterapötik ajanın da ileri evre KHDAK tedavisinde etkili olduğu ifade edilmektedir. Bunlar arasında en etkili olanlar taksanlar, vinorelbin ve gemsitabin olup, platinyum bileşikleri ile birarada uygulandığı faz 2 çalışmalarda yüksek yanıt oranları ve sağkalım sağladığı bildirilmektedir⁽⁵⁻⁸⁾.

Bu çalışmamızda, Evre IIIB ve IV KHDAK'nde gemsitabin-sisplatin ilaç kombinasyonunun antitümör etkinliği, yaşam sürelerine etkisi ve ortaya çıkan toksisiteleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Histolojik olarak kanıtlanmış KHDAK tanısı alan, The American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemine göre Evre III B veya IV olan, daha önce kemoterapi almamış, ECOG performans durumu 0-1-2 olan, yaşam beklentisi 12 hafta veya daha fazla olan, hematolojik, hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonları

yeterli (mutlak nötrofil sayısı > 2000/mm³, trombosit sayısı >100 000/mm³, total bilirubin, SGOT, SGPT < 1.5 x normalin üst sınırı, serum kreatinin düzeyi < 1.25 x normalin üst sınırı) olan olgular çalışmaya alındı. Kemoterapötik ajanlar 1. ve 8. günlerde uygulandı: Gemcitabin 1250 mg/m² (1 ve 8.gün), sisplatin 75mg/m² (1.gün) dozunda 3 haftalık aralarla uygulandı. Tedavi süresi en fazla altı siklus olarak belirlendi. Her siklus sonunda hastalar postero-anterior akciğer radyografisi ile radyolojik yanıt ve toksisite açısından değerlendirildi. Kemoterapiden bir hafta sonra hemogram kontrolü yapıldı. Hastalar ikinci siklus sonrasında toraks bilgisayarlı tomografisi ile, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yanıt değerlendirmesi yapıldı. Yanıt görülenlerde tedaviye devam edilirken progresyon izlenenlerde tedavi kesildi. Altı siklus tamamlanmasından bir ay sonra toraks ve beyin bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi ve bronkoskopi ile genel yanıt değerlendirmesi yapıldı. Daha sonra üçer aylık ilaçsız kontroller yapıldı. Vena kava superior sendromu, trakea ve ana bronş obstrüksiyonu, beyin metastazı, kemik metastazı ve masif hemoptizisi olan hastalara palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı.

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

Yanıtların Değerlendirilmesi: Kemoterapi sonrası en az 4 hafta süre ile tüm radyolojik bulguların kaybolması tam yanıt, en az 4 hafta süre ile diğer bölgelerde progresyon ya da lezyon olmadan tümör boyutlarında % 50 veya daha fazla azalmanın olması kısmi yanıt, tümör boyutlarında % 50'den az küçülme veya %25'ten

az büyüme stabil hastalık, % 25'in üzerindeki büyüme progressif hastalık olmak üzere standart ECOG kriterlerine göre yapıldı⁽⁴⁾. Toksikite WHO kriterlerine göre ve yaşam süresi analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Şubat 1999-Eylül 2002 tarihleri arasında kliniğimizde KHDAK tanısı alan 48 hasta çalışmaya alındı. Hastalar tedaviye yanıt, yaşam süresi ve toksisite açısından değerlendirildi. Yaş ortalamaları 64 ± 8.21 (yaş aralığı 39-74) idi. Performans durumu (ECOG'a göre) 6 hastada 0 (% 13), 29 hastada 1 (% 60), 13 hastada 2 (% 27) olarak saptandı. 26 hasta evre IIIB (% 54), 22 hasta evre IV (% 46) olarak saptandı. Evre IV hastalarda en sık akciğer olmak üzere 24 uzak organ metastazı izlendi. Hastalara toplam 234 kemoterapi siklusu uygulanmış olup hastalara göre siklus dağılımları Tablo-I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Hasta özellikleri

Özellikler	Hasta Sayısı
Cinsiyet E/ K	46/2
Yaş Ortalaması	64
Yaş Aralığı	39-74
Performans Durumu (ECOG'a göre)	
0	6 (% 13)
1	29 (%60)
2	13 (%27)
Evre (AJCC'e göre)	
III B	26(% 54)
IV	22(% 46)
Histolojik tip	
Skuamoz hücreli karsinom	20 (% 41)
Adenokarsinom	9 (% 19)
Büyük hücreli karsinom	1 (% 2)
Alt grup belirlenemeyen	18(% 38)
Metastazlar	
Akciğer	8
Kemik	5
Beyin	5
Karaciğer	3
Sürrrenal	3

Çalışmaya alınan 48 hastada yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Alınan yanıt oranları Tablo II ve III'te gösterilmiştir.

Tüm hastalarda % 2.09(1/48) tam yanıt, % 56.25 (27/48) kısmi yanıt, % 58.34 (28/48) total yanıt elde edilmiştir. Hastaların % 35.41'inde (17/48) stabil,

% 6.25'inde (3/48) progresif hastalık saptanmıştır. Evre III B hastalarda % 3.84 (1/26) tam yanıt, % 65.38 (17/26) kısmi yanıt olmak üzere total yanıt % 69.22 (18/26) bulunmuştur. Evre IV'de ise tam yanıt yokken % 45.45 (10/22) kısmi yanıt görülmüştür (Tablo IV).

Tablo II: Hastaların kemoterapi sikluslarına göre dağılımları

Siklus Sayısı	Hasta Sayısı	Toplam Siklus(%)
6	32	192 (82)
5	0	0
4	3	12 (5)
3	4	12 (5)
2	9	18 (8)
Toplam	48	234 (100)

Tablo III: Alınan yanıtlar

Yanıt	Evre IIIB	Evre IV	Toplam (%)
CR	1	0	1 (2.09)
PR	17	10	27 (56.25)
SD	6	11	17 (35.41)
PD	2	1	3 (6.25)

CR:Tam yanıt PR:Kısmi yanıt SD:Stabil hastalık P:Progresif hastalık

Tablo IV: Evrelere göre yanıtlar

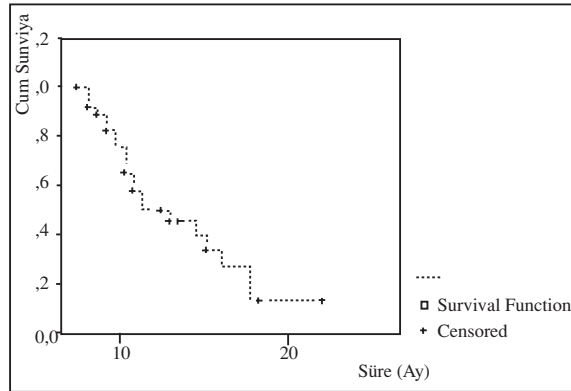
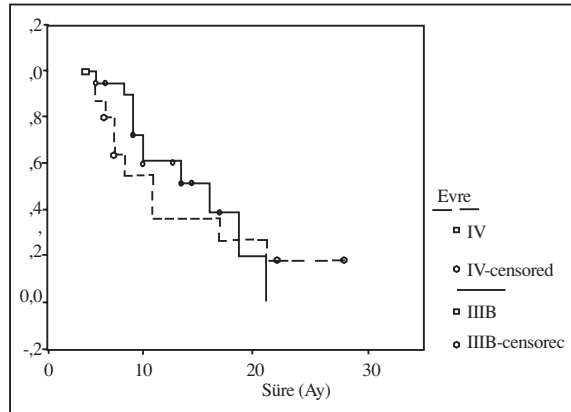
Yanıt	Evre III B H.Sayısı.(%)	Evre IV H.Sayısı.(%)
CR	1 (3.84)	0 (0)
PR	17 (65.38)	10 (45.45)
SD	6 (23.07)	11 (50)
PD	2 (7.71)	1 (4.55)

Toksisitelerin Değerlendirilmesi: Hematolojik toksisite olarak en sık % 17.09 oranında grade 3 nötropeni olmak üzere, grade 3 anemi %12.82, grade 4 trombositopeni % 10.25 oranında gözlemlendi. 2 olguda gelişen hematolojik toksisiteler nedeniyle kemoterapi sonlandırıldı. Ancak grade 4 trombositopeni gözlenen hastalar da dahil olmak üzere, hiçbir hastada aktif kanama izlenmedi. Nonhematolojik toksisitelerden en sık bulantı-kusma görüldü. Hastalarda gözlenen hematolojik ve nonhematolojik toksisiteler Tablo V'te gösterilmiştir.

Yaşam Süresi Analizi: Değerlendirilmeye alınan 48 hastada ortalama yaşam süresi 13.2 ± 1.59 ay (5 6 . 8 hafta), 1 yıllık yaşam oranı % 45 olarak bulundu (Şekil I, Tablo VI). Evre III B hastalarda ortalama yaşam süresi 13.44 ± 1.68 ay (57.76 hafta), 1 yıllık yaşam oranı % 51, Evre IV hastalarda ortalama yaşam süresi 12.35 ± 2.73 ay(53.4 hafta), 1 yıllık yaşam oranı % 36 olarak bulundu (Şekil II, Tablo VI).

Tablo V: Gemsitabin-Sisplatin kombinasyonu sonrasında izlenen toksisiteler

Toksisiteler	WHO grade	Siklus Sayısı(%) (n=234)			
		1	2	3	4
Anemi		35 (14.95)	31 (13.24)	30 (12.82)	5 (2.13)
Nötropeni		5 (2.13)	18 (7.69)	40 (17.09)	22 (9.4)
Trombositopeni		10 (4.27)	12 (5.12)	21 (8.97)	24 (10.25)
Bulantı-Kusma		43 (18.37)	59 (25.21)	78 (33.33)	--
Diyare		5 (2.13)	3 (1.28)	--	--
Hepatotoksosite		11 (4.70)	7 (2.99)	--	--
Alopesi		58 (24.78)	45 (19.23)	18 (7.69)	--
Nefrotoksosite		12 (5.12)	--	--	--
Nöropati		1 (0.42)	--	--	--
Alerji		2 (0.85)	--	--	--
Kardiyotoksosite		--	--	--	--

**Şekil I:** İleri evre KHDAK'nde tedaviye göre sağkalm**Şekil II:** Eyre III ve IV KHDAK'nde tedaviye göre sağkalm**Tablo VI:** Hastaların yaşam süreleri

Eyre	Ortalama Yaşam (ay)	1 Yıllık Yaşam (%)	Güven Aralığı (ay)
Tüm hastalar (n=37)	13.20	45	10.16- 16.73
Eyre III B (n=21)	13.44	51	10.08- 16.32
Eyre IV (n=16)	12.35	36	6.99- 17.70

TARTIŞMA

Akciğer kanserinde teşhis ve tedavideki yeni gelişmelere rağmen mortalite oranı aynı kalmıştır. Yapılan çalışmalarda ortalama 5 yıllık sağkalm oranı % 10 olarak bildirilmiştir. KHDAK'lerinde teşhis anında hastaların % 70'i lokal ileri (evre IIIB) veya metastatik (evre IV) evrededir. Bu grup hastaların ortalama 5 yıllık sağkalm oranları ise % 2 olarak verilmektedir (9).

Eyre I, II ve IIIA'da hastalık potansiyel olarak cerrahi rezeksiyona uygun kabul edilirken, Eyre IIIB'de bazı özel durumlar dışında hastalık rezeksiyon yapılamayacak kadar toraks içine yayılmıştır(10). İlerlemiş evre KHDAK'de kemoterapi uygulanması son zamanlara kadar mevcut kemoterapi ajanlarının sınırlı etkinliği nedeniyle tartışmalara neden olmuştur (9). Eyre IIIB ve IV KHDAK'li hastalarda tedavi ile uzun süreli yaşama şansına sahip olguların oranı tatmin edici değildir. Yeni kemoterapötik ilaçlara, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, histolojik sınıflamadaki ve evrelemedeki düzenlemelere rağmen son 20 yılda yaşam sürelerinde çok önemli düzelmeler olmamıştır. Bu olumsuz sonuçların nedenlerinden birisi de, KHDAK'nin lokal yayılım ve uzak organ metastazı yapma potansiyelinin yüksek olmasıdır(11).

Akciğer kanserlerinin kemoterapisinde, farklı etki mekanizmaları bulunan kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Tek ajan etkinliğini belirleyen faz II ve kısmen faz I çalışmalarının sonucunda, bu ajanların etki/yan etki profilleri göz önünde bulundurularak kombine kemoterapi protokolleri oluşturulmakta, bu protokollerle ilgili geniş faz III çalışmaları yapılmaktadır.

Pek çok ilacın tek başına KHDAK'lerinde % 15'in üzerinde yanıt oluşturduğu görülmektedir. Yapılan meta-analizlerde, sisplatin, ifosfamid, mitomisin, vinblastin ve vindesin en aktif ilaçlar olarak değerlendirilmektedir. Bu meta-analiz sonuçları açıklandığı sırada, pek çok yeni ilaçla ilgili faz II/III çalışmalarının sonuçları da belirtilmiştir. Bu yeni ilaçlardan, paklitaksel/ dosetaksel, vinorelbin, edatreksat, gemsitabin ve irinotekan'ın her birinin tek ilaç olarak % 20'nin üzerinde yanıt oluşturduğu saptanmıştır(12).

Monoterapi ilaçları ve yanıt oranları Tablo VII'de gösterilmiştir. Tablo VII'de görüldüğü gibi tek ajan

ile yapılan kemoterapi uygulamalarında yanıt oranı %12- 29 arasında olduğu saptanmıştır. Sisplatinin tek ajan olarak KHDAK'lerinde yanıt oranı ise % 21 olduğu görülmektedir⁽¹³⁾.

Tablo VIII'de KHDAK'nde yeni kemoterapötik ajanların monoterapideki yanıt oranları ve 1 yıllık sağkalım oranları gösterilmektedir⁽¹⁴⁾. Bu kemoterapi ajanları ile yapılan uygulamalarda %13-26 arasında yanıt oranı ve %24-52 arasında 1 yıllık yaşam saptanmıştır.

Yeni kemoterapi ajanlarından gemsitabin, bir nükleotid analogudur. Hücre siklusunun S fazına özgül bir ilaçtır. Gemsitabinin lokal ileri ya da metastatik KHDAK vakalarında aktivitesini belirlemek amacıyla 4 temel çalışma yapılmıştır (Tablo IX). Tablo IX'da görüldüğü gibi lokal ileri veya metastatik KHDAK'li hastalara tek ajan olarak gemsitabin uygulandığında yanıt oranının % 3.2- % 22.5 arasında, ortalama yaşam süresinin 8.1- 9.2 ay arasında değişmekte olduğu gözlenmiştir.

Tablo VII: KHDAK'nde monoterapi ilaçlarının etkinliği

Ajan	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı (%)
Mitomisin	171	22
Sisplatin	497	21
İfosfamid	356	20
Vinblastin	22	18
Paraplatin	295	12
Vindesin	802	12
Vinorelbin	78	29

Tablo VIII: KHDAK'nde yeni kemoterapötik ajanların monoterapideki etkinliği

Ajan	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı (%)	1 Yıllık Yaşam (%)
Paklitaksel	317	26	41
Dosetaksel	300	26	52
Vinorelbin	621	20	24
Gemsitabin	572	21	39
Topotekan	119	13	35

İlerlemiş KHDAK tedavisinde tek ajan uygulamasını kombine kemoterapi uygulaması ile karşılaştıran çalışmalar, kombine KT'nin yüksek yanıt oranları vermesine rağmen ortalama yaşam süresi veya uzun süreli sağkalımda büyük farklılık sağlamadığını göstermektedir. Kombine KT ile sağkalımda kazanımın az olmasına rağmen ASCO tarafından sisplatinli kombine rejimlerin uygulanması önerilmektedir. Tablo X'da Evre IIIB ve IV KHDAK'nde yeni ajanlarla platin kombinasyonunu içeren Faz II çalışmanın

sonuçları görülmektedir⁽¹⁴⁾.

Tablo X'da görüldüğü gibi yeni ajanlarla platin kombinasyonunda yanıt oranı, ortalama yaşam ve 1 yıllık sağkalım açısından en yüksek değerler gemsitabin kolunda elde edilmiştir (sırası ile % 47, 57 hafta, % 61). Ancak aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo IX: Lokal ileri veya metastatik KHDAK'nde Gemsitabin'in monoterapi etkinliğini gösteren Faz II çalışma sonuçları

Çalışma	Hasta Sayısı	Doz(mg/m ²)	Yanıt oranı (%)	MS (ay)
ABD çalışması ¹⁵	31	800	3.2	8.8
Anderson ¹⁶	71	800 veya 1000	22.5	8.1
Abratt ¹⁷	76	1000 veya 1250	19.7	9.2
Gatzmeier ¹⁸	151	1250	21.9	8.5

MS:Ortalama yaşam süresi

Üçüncü kuşak kombinasyon rejimlerinden biri olan gemsitabin-sisplatin rejimi farklı etki mekanizmalarına ve toksisite profiline sahip iki ajandan oluşması nedeniyle klinik yarar açısından dikkati çekmektedir. Bu iki ajan farklı düzeylerde 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 aracılığı ile sisplatinin DNA'yı platinlemesi sırasında etkileşime girmektedir⁽²⁰⁾. Bu etkileşimlerin ilaçların uygulama şekilleri ile ilgili olduğu bildirilmektedir. İn vitro çalışmalarda sadece ardışık uygulamalarda sinerjistik etkinin gözlemlendiği belirtilirken invivo çalışmalarda hem ardışık hem eşzamanlı uygulamaların etkili olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾.

İleri evre KHDAK'li hastaların kombine kemoterapisinde gemsitabin-sisplatin kullanımı ile ilgili birçok merkezde yürütülen faz II çalışmalarının sonuçları Tablo XI'de gösterilmiştir.

Tablo X: Yeni ajan ve platin kombinasyonunun etkinliği

Ajan	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı (%)	MS (Hafta)	1Yıllık Yaşam (%)
Vinorelbin+Sisplatin	328	41	38	35-40
Paklitaxel+Sisplatin	286	42	42	36
Paklitaxel+karboplatin	333	46	38	40
Dosetaksel+Sisplatin	255	35	35	58
Gemsitabin+Sisplatin	245	47	57	61
İrinotekan+Sisplatin	185	44	34	NR

NR: Sonucu bildirilmemiş

Tablo XI'de görüldüğü gibi gemitabin-sisplatin kombinasyonu ile yapılan faz II çalışmalarda yanıt oranı % 38-65, ortalama yaşam süresi 9.9-15.4 ay, 1 yıllık yaşam oranı %32-61 arasında saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada yanıt oranı % 65, ortalama yaşam süresi 13.2 ay, 1 yıllık yaşam oranı % 53 olarak saptanmıştır⁽²⁷⁾. Bizim çalışmamızda da yanıt oranı % 54, ortalama yaşam süresi 13.2 ay, 1 yıllık yaşam oranı % 45 olarak değerlendirildi ve sonuçların yapılan diğer faz II çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu görüldü. Yaşam kalitesi açısından Cardenal ve arkadaşları⁽²⁸⁾, gemitabin-sisplatin kombinasyonu ile etoposid-sisplatin kombinasyonunu karşılaştırmışlar ve ileri evre KHDAK' li 135 hastayı randomize bir şekilde çalışmaya almışlardır. Yanıt oranları gemitabin-sisplatin uygulananlarda (%40), etoposid-sisplatin uygulananlara oranla (%21.9) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ortalama yaşam süresi de gemitabin kolunda (8.7 ay), etoposid koluna oranla (7.2 ay) anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur.

Tablo XI: İleri evre KHDAK' nde Gemitabin-Sisplatin kombinasyonu ile yapılan faz II çalışmaları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı (%)	MS (AY)	1 Yıllık Yaşam(%)
Sandler ²²	26	42	9.9	40
Crino ²³	48	54	15.4	59
Abratt ¹⁷	50	52	13	61
Steward ²⁴	52	38	10.2	40
Anton ²⁵	40	48	10.4	35
Jassem ²⁶	80	42	10	32
Öztop ²⁷	32	65	13.2	53
Demirci F	37	54	13.2	45

MS: Ortalama yaşam

ECOG araştırmacıları Evre IIIB ve IV KHDAK'lerinde randomize olarak gemitabin-sisplatin, paklitaksel- sisplatin, dosetaksel-sisplatin ve karboplatin-paklitaksel kombinasyonlarının etkinliğini ve toksisiteilerini araştırmışlardır (Tablo XII)⁽²⁹⁾. Gemitabin kolundaki yanıt oranı % 20.8 ve 1 yıllık yaşam oranı % 36 olarak değerlendirilmiş ve diğer kollarla aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Yapılan gemitabin- sisplatin kombinasyonlu faz II çalışmalarda grade 3-4 nötropeni % 29-58, grade 4 trombositopeni % 16-38, grade 4 anemi % 7-29 oranında görülmüştür. Nonhematolojik toksisitelerden en sık % 7-30 oranında bulantı-kusma gözlenmiştir

(26,28,29). Türkiye'de yapılan çalışmada Grade 3-4 nötropeni % 12.5, Grade 4 trombositopeni % 6.2, Grade 3 nefrotoksisite ise % 3.1 oranında izlenmiştir⁽²⁷⁾. ECOG araştırmacılarının yaptığı faz III çalışmada diğer kollarla kıyaslandığında gemitabin-sisplatin kolunda, grade 3-4 anemi ve grade 3-4 trombositopeni anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. Karboplatin ve gemitabin ajanlarını içeren kollarda ise grade 3 nörolojik toksisite daha sık görülmüştür⁽²⁹⁾. Bizim çalışmamızda da grade 4 trombositopeni % 10.25, grade 3 nötropeni % 17.09, grade 4 nötropeni % 9.4 ve grade 3 anemi % 12.82, grade 4 anemi % 2.13 oranında görülürken, doz sınırlayıcı toksisiteler nötropeni ve trombositopeni olmuştur. Nonhematolojik toksisitelerden en sık izleneni grade 3 bulantı-kusma (% 33.33) idi.

Her ne kadar çalışmamızda maliyet analizi yapılmış olmasa da üçüncü kuşak kombine kemoterapi rejimleri içinde gemitabin-sisplatin protokolünün ekonomik olduğu^(31,32), ikinci kuşak bir rejim olan sisplatin-etoposid ile karşılaştırıldığında ise kemoterapi maliyeti yüksek olmakla birlikte daha az hastaneye yatış gerektirmesi nedeniyle benzer tedavi maliyetine sahip olduğu bildirilmektedir⁽³³⁾.

Sonuç olarak evre IIIB ve IV KHDAK'li hastalarda gemitabin-sisplatin rejiminin etkili ve tolere edilebilirliği yüksek bir kombinasyon olduğu saptanmıştır. Bu kombinasyonla elde edilen yanıt oranları, yaşam süreleri ve toksisite oranları yapılmış olan diğer faz II çalışmalarındaki sonuçlarla uyumlu olarak bulunmuştur.

Tablo XII: KHDAK'lerinde 4 ayrı ikili rejimin randomize karşılaştırılması

Rejimler	Hasta sayısı	Yanıt oranı (%)	1 yıllık yaşam (%)
Sisplatin/Paklitaksel	290	21.2	31
Sisplatin/Gemitabin	280	20.8	36
Sisplatin/Dosetaksel	289	17.4	31
Karboplatin/Paklitaksel	284	15.5	34

KAYNAKLAR

- Freigal EG, Christian M, Cheson B, ve ark. New chemotherapeutic agents in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993;20: 185-201.
- Souquet Pj, Chauvin F, Boissel JP, ve ark. 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 randomized clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
 4. Albain KS, Growley JJ, Le Blanc M, ve ark. Survival determinants in extensive disease non-small lung cancer : the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-1626.
 5. Sandler AB, Ansari R, Mc Clean J, ve ark. A Hoosier Oncology Group phase II study of gemcitabine plus cisplatin in non- small cell lung cancer. *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, ve ark. 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;13:1860-1870.
 8. Le Chevalier T, Belli L, Monnier A, ve ark. Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: an interim analysis. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14: 350. Abstract.
 9. Parker SL, Tang T, Bolder S, ve ark. *Cancer statistics, 1997*. *CA Cancer J Clin* 1997;43:5
 10. Mountain CF, Greenberg SD, Fraire AE. Tumor stage in non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1991;99:1258
 11. Shepherd FA. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Have we reached a new plateau? *Semin Oncol* 1999;26:143
 12. Lilenbaum RC, Green MR. Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;65:130
 13. Comis RL, Friedland DM. Chemotherapy for NSCLC: New agents, new approaches. Bristol- Myers Squibb Co. Princeton; 1996:1-27.
 14. Fukuoka M. State of the art of non small cell lung cancer in the new millenium. *Onco* 2001;15:9-11.
 15. Hansen H H, Lund B. Single agent therapy with Gemcitabine in lung cancer- a review. *Lung Cancer* 1994;11:28-29.
 16. Anderson H, Lund B, Bach P, ve ark. Single- agent activity of weekly Gemcitabine in advanced non small cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1994,12:1821-1826.
 17. Abratt R P, Bezwoda W R, Falkson G, ve ark. Efficacy and safety profile of Gemcitabine in NSCLC : A Phase II study . *J Clin Oncol* 1994,12:1535-1540.
 18. Gatzemeier U, Shepherd F, Le Chevalier T, ve ark. A multicentre phase II trial with Gemcitabine in NSCLC. *Lung Cancer* 1994; 11(suppl 1):121.
 19. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non small cell lung cancer. Adapted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15:2996
 20. Anton A, Fernandez DN, Larriba GJL, ve ark. Phase II trial assessing the combination of gemcitabine and cisplatin in advanced non- small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;22:139-148.
 21. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Aperen VW, ve ark. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 1995;22 (suppl 11):72-79.
 22. Sandler A, Ansari R, McClean J, ve ark. Gemcitabine plus Cisplatin in NSCLC: A phase II study. *Eur J Cancer* 1995; 131A(Suppl 5):S225 Abstract
 23. Crino L, Scagliotti G, Marangola M, ve ark. Cisplatin- Gemcitabine combination in advanced NSCLC: A phase II study. *J Clin Oncol* 1997;15:297-303.
 24. Steward WP, Dunlop DJ, Daboius G, ve ark. D. Phase I/II study of Gemcitabine and Cisplatin in the treatment of advanced NSCLC: Preliminary results. *Semin Oncol* 1996;23(Suppl 10):43-47.
 25. Anton A, Diaz- Fernandez N, Gonzalez Larriba JL, ve ark. A phase II trial assesing the combination of Gemcitabine and Cisplatin in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 1998;22:139-148.
 26. Jassem J, Krzakowski M, Roszkowski K, ve ark. A phase II study of Gemcitabine plus Cisplatin in patients with advanced NSCLC: Clinical outcomes and quality of life. *Lung Cancer* 2002;35:73-79.
 27. Öztop I, Yavuzşen T, Tekiş T, Yılmaz U, ve ark. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde Sisplatin/ Gemcitabin kemoterapisinin etkililiği. *Toraks Dergisi*. 2002;3:273-278.
 28. Cardanel F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, ve ark. Randomized phase III study of Gemcitabine-Cisplatin versus Etoposide-Cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
 29. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, ve ark. A Randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1a
 30. Comella P, Frasci G, Panza N, ve ark. Randomized trial comparing Cisplatin, Gemcitabine, Vinorelbine with either Cisplatin and Gemcitabine or Cisplatin and Vinorelbine in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2000;19:1451-1457.
 31. 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;4:1591-1602.

32. 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.
33. Sacristan JA, Kennedy-Martin T, Rosell R, ve ark. Economic evolution in a randomized phase III clinical trial comparing gemcitabine/cisplatin and etoposide/cisplatin in NSCLC. *Lung Cancer* 2002;28:97-107.