

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer
Kanserinde Eşzamanlı Kemoradyoterapiye
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Katkısı**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murtaza ÇİT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN

DİYARBAKIR-2009

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları İhtisas Eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım; İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Vedat GÖRAL'a, Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ'a, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a ve Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D.'nin bütün öğretim elemanlarına teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan ve ihtisasım süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a, teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. Başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi aşamasında büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Yusuf ÇELİK'e ve Yrd. Doç.Dr. İsmail YILDIZ'a ve yine tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Radyasyon Onkolojisi A.B.D başkanı Sayın Yard.Doç.Dr. Burhanettin ZİNCİRCİOĞLU'na ve Radyasyon Onkolojisi öğretim üyesi Sayın Yard.Doç.Dr. Bilgehan KARADAYI'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen başta rahmetli babam'a, canım annem'e, ağabeyime , ablalarım, kardeşlerime, gösterdiği olgunluk ve sabırdan dolayı değerli eşime teşekkürlerimi sunar oğullarımın gözlerinden öperim.

Dr. Murtaza ÇİT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Kısaltmalar.....	iii
Tablolar	iv
Özet	v
Summary.....	vii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
a.Epidemiyoloji.....	3
b Etyoloji.....	3
c.Klinik Bulgular.....	5
d.Tanısal Çalışmalar.....	5
e. Histopatoloji.....	6
f. Evreleme.....	7
g. Prognostik Faktörler.....	8
h. Evre III NSCLC’de Tedavi.....	9
1. Evre III NSCLC’de Radyoterapi Uygulama Stratejileri.....	14
i. Moleküler Hedef Tedaviler.....	17
j. Kanserli Hastalarda Antikuagülanların Yaşam Üzerine etkileri	18
3. Materyal ve Metod.....	21
4. Bulgular	22
5. Tartışma	27
6. Sonuç.....	34
6. Kaynakça.....	35

KISALTMALAR

KHDAK.....:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
PS.....:	Performans statüsü
PFS.....:	Progresyon Free Survay
OS.....:	Over Survay
NSCLC.....:	Non Small Cell Lung Cancer
CALGB.....:	Cancer and Leukemia Group B
AJCC.....:	American Joint Committee on Cancer
LMWH.....:	Low molecular weight heparin
IUAC.....:	International Union Against Cancer
ECOG.....:	Eastern Cooperative Oncology Group
Gy.....:	Gray
TNM.....:	Tümör, Nod, Metastaz
KOAH.....:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
PET.....:	Pozitron emisyon tomografisi
BT.....:	Bilgisayarlı tomografi
RT.....:	Radyoterapi
KT.....:	Kemoterapi
EGFR.....:	Endotelyal growth factor reseptör
VEGF.....:	Vascular endotelyal growth factor
ASCO.....:	American Society Of Clinical Oncology
WHO.....:	World Health Organization
RTOG.....:	Radiation Thrapy Oncology Group

TABLO VE GRAFİKLER

TABLolar

Tablo 1: Sigara dışındaki diğer Risk Faktörleri

Tablo 2: Akciğer tümörlerinin 1999 WHO/IASLC 'ye göre sınıflaması

Tablo 3: Akciğer kanserinde TNM evreleme sistemi

Tablo 4: TNM evre gruplaması: TNM alt grupları

Tablo 5: Hasta özellikleri

Tablo 6: Tedavi yanıtları değerlendirme tablosu

Tablo 7: Sağkalım değerlendirme tablosu

Tablo 8: Kemoradyoterapi toksisite tablosu

GRAFİKLER

Grafik 1: Clexan (Enoxaparin) Kullanımının Hastalısız Sağ Kalıma Katkısı

Grafik 2 : Clexan (Enoxaparin) Kullanımının Genel Sağkalıma Katkısı

ÖZET

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini küçük hücreli-dışı histoloji (KHDAK) oluşturmaktadır. Bu olguların 1/3'ü tanı anında lokal ileri evrededirler. Lokal ileri KHDAK'li hastaların büyük çoğunluğu cerrahi rezeksiyona uygun değildirler. Genellikle radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirler.

Farklı kanser türlerinde yapılan klinik çalışmalarda tedaviye antikuagülan eklenmesinin tedavi yanıtı ve sağkalıma olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada unrezektabl lokal ileri KHDAK tanısıyla eş zamanlı kemoradyoterapi (K-RT) uygulanmış olgularda tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin eklenmesinin tedavi yanıtı, sağkalım ve toksisite üzerine etkisi ve katkısı araştırıldı.

Materyal ve Metod

Şubat 2003 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde izlenen ve lokal ileri inoperabl KHDAK tanısı ile tedavi alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Eş zamanlı K-RT (30 fraksiyon, 60 Gy RT + Haftalık Dosetaksel 25 mg / m² + Sisplatin 25 mg/m²) uygulanan hastalar (Grup 1: KRT, n:26) ve Eş zamanlı K-RT'ye (17 fraksiyon, 51 Gy RT + Haftalık Dosetaksel 25 mg / m² + Sisplatin 25 mg / m²) ek olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoxaparin 0,4 mg / gün / RT süresince hergün) (Grup 2, KRT+LMWH, n:32) uygulanan hastalar olmak iki grupta değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, evre, histolojik alt tip, performans statusu, takip süreleri gibi demografik özellikleri, ayrıca tedavi yanıtları, hastalıksız-genel sağkalım ve tedavi toksisiteleri (özafajit, bulantı-kusma, mukozit-diyare, myelosüpresyon, alopesi, radyasyon pnömonisi, dermatit, kanama ve toksik ölüm) bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular

Toplam 58 hasta değerlendirmeye alındı. Grup 1'de 26 hasta grup 2'de ise 32 hasta vardı. Medyan yaş 65 yıl bulundu, hastaların cinsiyet dağılımı, 60 yaş altı ve üstü dağılımı, histolojik alt tip dağılımı, performans durumu ve takip süreleri bakımından her iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Evreye göre evre III A (sırasıyla %23 ve %0) evre III B ise (sırasıyla %77 ve %100) idi. Grup 2'deki hastaların tümü evre IIIB idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Tedavi yanıtı bakımından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Klinik yanıt (sırasıyla %85 ve %69), medyan hastalıksız sağkalım (sırasıyla 32 hafta ve 32 hafta) bulundu ($p>0.05$). Medyan genel sağkalım (sırasıyla 32 hafta ve 48 hafta) ise düşük molekül heparin alan grupta daha uzun bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.062$). Tedavi toksisitesi tolere edilebilir ve her iki grupta benzer bulundu. Toksik ölüm görülmedi.

Sonuç

Bu çalışmada lokal ileri KHDAK'de haftalık eş zamanlı KRT'ye LMWH eklenmesinin tedavi yanıtını ve hastalıksız sağkalıma ek bir katkısını saptayamadık. Genel sağkalım üzerine olumlu etkisi olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca heparin eklenmesinin toksisite üzerine olumsuz bir etkisi de görülmedi. LMWH eklenen hastaların tümü daha kötü prognozlu olan evre IIIB olmasına rağmen ayrıca bu grupta uygulanan radyoterapi doz ve fraksiyonu daha düşük olmasına rağmen tedavi ile her iki grupta benzer sonuçlar alınmıştır. Dolayısıyla LMWH'nin olumlu katkısı olabilir Ancak bunun daha geniş hasta katılımının olduğu prospektif randomize çalışma ile desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

SUMMARY

Introduction

Lung cancer is the most widespread cause of cancer deaths all over the world. Lung cancer deaths are one third of all cancer deaths. NSCLC is approximately eighty percent lung cancer. One third of these cases are locally advanced during diagnosis. Most of patients with locally advanced NSCLC are not amenable for surgical resection. They are generally treated with radiotherapy and chemotherapy combinations.

Clinical studies done with different cancer kinds have shown that, addition to anticoagulant has positive effects on survival answer to treatment.

In this study, the effect on response, survival and toxicity to low molecular weight heparin of concurrent chemoradiotherapy with a diagnosis of unresectable locally advanced NSCLC patients were investigated.

Material and Method

Between February 2003 and May 2009, the patients which monitored have treatment with locally advanced inoperable NSCLC in Oncology Clinic of DÜTF were evaluated as retrospective. The patients are divided into two groups as; concurrent K-RT (30 fraction, 60 Gy RT + weekly docetaxel 25 mg/m² + cisplatin 25 mg/m²) treated patients (Group 1: KRT, n: 26) and concurrent KRT (17 fraction, 51 Gy RT + weekly docetaxel 25 mg/m² + cisplatin 25 mg/m²) in addition low molecular weight heparin (enoxaparin 0,4 mg/day/RT everyday) (Group 2: KRT + LMWH, n:32). The patients' demographic characteristics as age, stage, histological subtypes, performance status, follow-up period moreover, treatment responses, event-free survival and general survival and treatment toxicities (esophagitis, emesis and vomiting, mucositis, diarrhea, myelosuppression, alopecia, radiation pneumonitis, dermatitis, bleeding and toxic death) were compared.

Findings

Totally 58 patients were evaluated. There were 26 patients in the group 1 and 32 patients in the group 2. Median age was 65. There was no meaningful difference statistically by age distribution, histological subtypes distribution, performance status and following is

period ($p>0.05$). According to stage: in order of stage III A was (%23 and %0), stage IIIB was (%77 and %100). All patients in group 2 were stage IIIB. There was meaningful difference between two groups ($p< 0.01$). There was no meaningful difference between group in the point of treatment. Clinical response was (in order: %85 and %69), median event-free survival was (32 week and 32 week) ($p> 0.05$), general median survival (orderly 32 weeks and weeks) was found longer in the group taken low molecular weight heparin but it was not meaningful ($p=0.062$). Treatment toxicity was tolerable and similar in both groups. No toxic death existed.

Result

In this study, we did not determine the extra contribution of addition of LMWH to weekly concurrent KRT to treatment response and survival. Moreover, no negative effect of addition of heparin over toxicity. Although all patients treated with heparin were worse stage IIIB and although the radiotherapy which applied in this group was low dosed and functioned, similar result obtained. Forward looking a prospective randomized study with a longer patients group is available.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, prostat kanserinden sonra en sık görülen, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise ilk sırada yer alan bir kanserdir. Kadınlarda insidans artmasına karşılık erkeklerde azalmaktadır. Yakın zamanlarda yapılan analizlerde sigara içmeyen erkeklerde de artış olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Etyolojide en önemli faktör sigaradır. Sigara akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sorumludur. Sigara, akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Pasif içicilik de riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır(1). Akciğer kanserinden ölüm tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Akciğer kanserli hastalarının sadece %13-15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80' ini küçük hücreli-dışı histoloji oluşturmaktadır. (2) KHDAK hastaların 1/3'ü tanı anında lokal ileri hastalığa sahip olup bu olguların büyük çoğunluğu cerrahi rezeksiyona uygun değildirler. Genellikle kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirler. (3,4)

Opere olamayan KHDAK hastalarda sürekli güncellenen tedavi modalitelerine rağmen tatmin edici sonuçlar alınamamıştır. 1995'li yıllardan itibaren lokal ileri (Evre IIIB) hastalıkta RT'ye kemoterapinin eklenmesinin yanıt oranları üzerine olumlu katkısı gösterilmiştir. RT'den önce uygulanan KT erken mikrometastazı engellemiş ve metastazların daha geç oluşmasını sağlamıştır (5). Ancak ardışık tedavide RT'nin kemoterapiden sonraya bırakılması lokorejyonel kontrolde sorunlara yol açmıştır. Bu durum düşük sağkalım süreleri nedeniyle eş zamanlı kemoradyoterapiyi gündeme getirmiştir. Bu uygulama ile hem erken dönemde radyoterapi uygulaması fırsatı doğmakta, hem de sistemik tedavi ile erken dönemden itibaren mikrometastazlar önlenmektedir. Bir diğer önemli katkısı da eş zamanlı KT'nin radyo-duyarlaştırıcı etkisi ile RT'nin etkisini potansiyelize etmesidir.(6)

Bu şekilde opere olamayan lokal ileri KHDAK'inde eş zamanlı K-RT son dönemlerde yapılan bir çok klinik çalışma sonucunda standart tedavi haline gelmiştir.

Tedavi protokollerinde taksanlar (dosetaksel ve paklitaksel) sık olarak seçilen ajanlar olmuştur. Preklinik çalışmalarda taksanlar tümör hücrelerinin radyasyon duyarlılığını artırmakta, tümör cevabını potansiyalize etmekte ve radyoterapinin tedavi edici özelliğini artırmaktadır (7). Dosetakselin ileri evre KHDAK tedavisinde hem tek ajan (8) hem de sisplatinle (9) veya gemsitabinle (10) ikili kombinasyonda etkili bir ajan olduğu pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir. Dosetakselin radyoduyarlaştırıcı etkisinde preklinik bir çalışmada akciğer kanseri

hücre serileri üzerinde gösterilmiştir (11). Dosetaksel daha sonra pekçok klinik çalışmada lokal ileri unrezektabl KHDAK hastaların tedavisinde tek başına (12) veya platinum bileşikleriyle birlikte radyoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılmıştır (13,14).

Hemostatik sistem kanser biyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Preklinik çalışmalar hemostatik proteinler ile tümör hücrelerinin etkileştiğini ve bunun tümör yayılımında, anjiogeneze ve metastazların şekillenmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Kanserli hastalarda tromboz sık oluşmaktadır (15). Son zamanlarda yayınlanan makaleler ve yapılan metaanalizlerde kanserli hastaların yaşam süreleri üzerinde etkiler araştırılmıştır. Bu çalışmalar düşük molekül ağırlıklı heparinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı düşük oranda da kanamaya yol açtığını göstermiştir. Tedaviye antikuagülan eklenmesinin sağ kalım üzerinde olumlu etkinliğinin olmadığı gösteren çalışmalar da olmasına rağmen genel kanı antikuagülan tedavinin kanser hastalarında sağ kalımı önemli ölçüde arttırdığı yönündedir.

Ancak lokal ileri KHDAK'de eş zamanlı KRT'ye antikuagülan eklenmesinin tedavi yanıtına, sağkalıma ve toksisite üzerine etkisi ile ilgili literatürde pek bir veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızdaki amaç haftalık dosetaksel ve sisplatin içeren eşzamanlı K-RT'ye LMWH olarak enoxaparinin eklenmesinin tedavi yanıtı, sağkalım ve toksisite üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

a. Epidemiyoloji

Son yıllarda onkoloji alanındaki gelişmelere rağmen akciğer kanseri halen insidans ve mortalite açısından ilk sıradaki yerini korumaktadır.(16) Yeni kanser olgularının % 15'ini ve tüm kanser ölümlerinin % 28'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (17). Yaklaşık 1 milyon kişinin her yıl tüm dünyada bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir.(18)

Akciğer kanseri ileri yaş hastalığıdır ve 35 yaşından küçüklerde çok nadir olarak gözlenmektedir. Hastaların %90' ı 40 yaşından büyüktür. İnsidans hızı 35 yaştan sonra logaritmik olarak artmakta, plato yapmakta ve 80-85 yaşlardan sonra düşüş göstermektedir (19).

Hastalık 1960' lara kadar erkeklerde görülen bir hastalıktı. Ancak, 1960' lardan sonra kadın hastalarda insidans giderek artış göstermiştir. Amerika'da, 1990' larda, muhtemelen erkeklerdeki sigara kullanımındaki azalmaya ve kadınlardaki artışa bağlı olarak, akciğer kanseri insidansı erkeklerde %1,4 azalırken kadınlarda %1,7 artmaktadır. Dahası, önceleri 1.4/1 olan erkek/kadın oranının 2005 yılında 1.2/1 olması tahmin edilmektedir (20).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi' nin 1997 yılında yayınlanan raporunda, akciğer kanserleri 1994 yılında tüm kanserler içinde %17.6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde %26.3 oranı ile birinci, kadınlarda %4.5 ile 8.sıradadır (21).

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80' ini küçük hücreli-dışı histoloji oluşturmaktadır. (2) ve küçük hücreli-dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların 1/3'ü tanı anında lokal ileri hastalığa sahiptir (3). Lokal ileri KHDAK'li hastaların çoğu cerrahi rezeksiyon için uygun değildir ve genellikle kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirler (4)

b. Etyoloji

Sigara Günümüzde akciğer kanserinin %90' ının sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir (22). Sigara içmeyen pasif içiciler de artmış akciğer kanseri riskine sahiptirler (23). Sigara ile akciğer kanseri arasındaki doz-cevap ilişkisi kanıtlanmış olsa da ve riskin içilen sigara miktarı ve süreye bağlı olduğu gösterilmiş olsa da (24), halen sigara içen bireylerin sahip olduğu rölatif akciğer kanseri riski, hayatında hiç içmeyen bireylerden yaklaşık

11-17 kat daha yüksektir (23). Ayrıca sigaranın bırakılmasıyla risk zamanla azalmaktadır (25).

Her iki cinste de adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde çok daha sıktır; fakat sigaradan bağımsız olarak skuamöz hücreli karsinom erkeklerde, adenokarsinom ise kadınlarda daha sıktır. Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler skuamöz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda küçük hücreli karsinomdur (26).

Tablo 1 : Sigara dışındaki diğer Risk Faktörleri: (26)

-Mariyuhana ve kokain

-Mesleki ve çevresel karsinojenler

- . Asbest
- . Radon
- . Arsenik
- . Bis-klorometil eter
- . Krom
- .Form aldehit
- .İyonize radyasyon
- . Nikel
- .Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
- .Sert metal tozu
- .Vinil klorid

-Familiyal risk faktörleri

- .Birinci derece akrabada akciğer

kanseri öyküsü

-Benign akciğer hastalıkları

- .Yaygın pulmoner fibroz
- . Asbestoz
- . KOAH
- . Tüberküloz

c. Klinik Bulgular

Akciğer kanserinin şikayet ve bulguları genellikle sinsidir ve sıklıkla karşılaşılan KOAH' dan ayırt etmek çoğunlukla güçtür. Hastalık bulguları lokal hastalığa, hastalığın bölgesel ve uzak yayılımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (27).

1. Lokal Hastalık

Hasta en sık lokal hastalığın neden olduğu şikayetlerle başvurur. Ciddi ve gerilemeyen öksürük (hastaların %75'inde), hemoptizi (hastaların %60' ında), dispne (hastaların %15' inde) ve göğüs ağrısı en sık rastlanan ilk başvuru şikayetleridir.

2. Bölgesel Hastalık

Hastalığın bölgesel yayılımı (genellikle santral mediastinal, paratrakeal, parahiler ve subkarinal lenf nodlara) ağrı, öksürük, dispne ve nadiren obstrüktif pnömoniye sekonder abse oluşumuna neden olabilir. Medyastinal yayılım özofageal basıya bağlı olarak disfaji ile kendini gösterebilir. Dispne, fasyal, boyun ve kol ödemi, ortopne ve siyanozla karakterize süperior vena kava sendromu, rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı olarak disfoni ve frenik sinir tutulumuna bağlı olarak diyafram felcinin neden olduğu dispne de görülebilir. Ayrıca süperior sulkus tümörlerinde (pankoast) servikal sempatik sinir tutulumuna bağlı olarak Horner sendromu beklenebilir (28,29).

3. Metastatik Hastalık

Uzak metastaz genellikle anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, ağrı veya nörolojik bulgulara neden olabilmektedir.

Ayrıca akciğer kanserli hastaların %2' sinde tümör tarafından salınan kimyasallar veya hormonların sebep olduğu bulgularla karakterize paraneoplastik sendromlar gösterilmiştir (30).

d. Tanısal Çalışmalar

Rutin akciğer filmi (PA ve lateral) en yaygın kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Garland ve ark (31), bir akciğer tümörünün direk grafide saptandığı anda doğal seyrinin neredeyse %75'ini tamamlamış olacağını ileri sürmüştür. BT, akciğer kanserinde değerlendirmede, evrelemede ve tedavinin planlanmasında en değerli radyolojik yöntemdir, fakat enflamatuvar hastalıkları neoplaziden ayırt etmede yetersiz kalmaktadır (32,33).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) şüpheli lezyonların malign doğasını tespit

etmede, lenf nodu tutulumu da dahil olmak üzere (34,35) tümör yayılımını daha doğru belirlemede, ve 3-boyutlu konformal radyoterapi tedavi planlamasında giderek daha fazla kullanılmaktadır (36). Çalışmalar, evrelemede PET ile birlikte BT kullanılmasıyla sensitivite ve spesifisitenin %60'dan %85'lere çıktığını göstermiştir (35).

Balgam sitolojisiyle hastaların %65-75'de malignite tespit edilebilmektedir. Bronkoskopik değerlendirme, preoperatif sitolojik kanser tanısı varlığında bile önemli bilgi sağlar.

Akciğer grafilerinde görülen şüpheli, tanı konulamamış periferik yerleşimli lezyonlarda floroskopi altında perkütan biyopsi yapılabilir.

Tanıda kullanılan diğer yöntemler mediastinoskopi, skalen nod biyopsisi, eksploratuar torarakotomi ve ulaşılabilir metastatik bölgelerden biyopsidir.

e. Histopatoloji

Tablo 2: Akciğer tümörlerinin 1999 WHO/IASLC 'ye göre sınıflaması (37)

I. Epitelyal Tümörler

A.Benign

1. Papillom
2. Adenom

B.Displazi / Karsinoma İn situ

C.Malign

- 1.Skuamöz Hücreli Karsinom
- 2.Adenokarsinom
- 3.Büyük Hücreli Karsinom
- 4.Küçük Hücreli Karsinom
- 5.Adenoskuamöz Karsinom
- 6.Karsinoid Tümör
- 7.Bronşial Bez Karsinomu
- 8.Diğerleri

II. Yumuşak Doku Tümörleri

III. Mezotelyal Tümörler

IV. Tümörler

V. Sekonder Tümörler

VI. Sınıflandırılmayan Tümörler

VII. Tümör Benzeri Lezyonlar

f. Evreleme

“American Joint Committee on Cancer (AJCC)”, ilk olarak Mountain ve ark (38) tarafından ileri sürülen ve genel olarak cerrahi bulguları temel alan TNM sınıflamasını kabul etmiştir. Bu evreleme sistemi günümüzde tekrardan güncellenmiştir (37-39) ve güncellenen bu yeni sistem AJCC ve “International Union Against Cancer (IUAC)” tarafından 1997’ de kabul görmüştür.

Tablo 3 : Akciğer kanserinde TNM evreleme sistemi

Primer tümör (T)	Primer tümör değerlendirilemiyor. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen radyolojik veya Bronkoskopik olarak tümör saptanamıyor.
Tx	Karsinoma <i>in situ</i>
To	Primer tümör bulgusu yok
T1	En geniş çapı <3 cm olan, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar broştan daha proksimale invazyon yapmayan tümör a
T2	Aşağıdaki boyut ve yayılım özelliklerinden birine sahip tümör; En geniş çapı >3cm Ana bronşa invaze ancak karinadan >2cm uzakta. Viseral plevraya invaze .Hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T3	Herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafram, mediastinal plevra’dan herhangi birine invaze veya ana bronšta ancak karinaya <2cm yakınlıkta ama karinayı invaze etmeyen veya tüm akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olan tümör.
T4	Herhangi büyüklükte; mediasten, kalp (miyokard), ana damarlar, trakea, özofagus, vertebra korpusu ve karinadan herhangi bine invaze ya da malign plevral efüzyonlu tümör b
Bölgesel lenf nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
No	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal veya perihiler lenf nodu metastazı var. (Direk uzanım dahil)
N2	Aynı taraf mediastinal veya subkarinal lenf nodlarına metastaz var
N3	Karşı taraf mediastinal veya hiler, aynı veya karşı taraf skalen ya da supraklaviküler lenf nodlarına metastaz var
Uzak metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilmiyor
Mo	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

a İnvaziv bileşeni bronş duvarına sınırlı olan ve ana bronşun proksimaline kadar uzanım gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir süperfisyal tümörlerde T1 olarak sınıflandırılır.

b Akciğer kanseriyle ilişkili plevral efüzyonların çoğu tümörden dolayı meydana gelmektedir. Ancak plevral sıvısının multipl sitopatolojik incelemesinde tümör negatif gelen az sayıda hasta da bulunmaktadır. Bu durumlarda, sıvı kanlı ve eksuda karakterde değildir ve hastalık malign efüzyonu olmadığı varsayılarak, primer tümörün boyutuna göre T1, T2 veya T3 olarak evrelendirilir. Aynı durum perikardiyal efüzyonlar içinde geçerlidir.

c Tümörün olduğu lob dışındaki ipsilateral lobdaki metastatik nodül(ler)de benzer şekilde M1 olarak evrelendirilir.

AJCC Cancer staging manual, 6.th edition. New York: Springer-Verlang, 2002.

Tablo 4 : TNM evre gruplaması: TNM alt grupları

EVRE	T*	N**	M***
Gizli	TX ⁺	N0	M0
0	Tis ⁺⁺	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	Herhangi bir T	N3	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

*T : Tümör büyüklüğü

**N : Nodal durum

***M : Metastaz

TX⁺: Tespit edilemeyen tümörTis⁺⁺ : Tümör insitu**g. Prognostik Faktörler**

Akciğer kanserli hastalar için prognostik faktörler; hasta, tümör ve tedaviye özgü değişkenler olmak üzere ayrılmaktadır. Stanley (40), yaklaşık 5000 inoperabl akciğer karsinomlu hastada (V.A. Akciğer Grup Protokolleri) 77 prognostik faktörü değerlendirmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli 3 prognostik faktör; performans durumu (Karnofsky skoru), evre ve kilo kaybı gibi hastaya özgü değişkenlerdir. Tümör boyutu ve histolojik alt tipi gibi tümöre özgü faktörler tek başlarına dikkate alındıklarında önemli görünseler de çok değişkenli analizler bunu desteklememiştir. IASLC' de benzer şekilde tümör evresinin ve performansın KHDAK için önemli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (41).

Klinik ve demografik özellikler göz önüne alınarak değerlendirilen prognostik faktörler şunlardır; tutulan lenf nodu sayısı, primer tümörün çapı, akciğer fonksiyonlarının başlangıçtaki durumu, cinsiyet, önemli bir kilo kaybı olup olmaması ve performans statüsü(42). Lokal ileri NSCLC'li 203 hastayı içeren bir prospektif çalışmada ise 10

prognostik faktör değerlendirilmiştir. Bu faktörler şunlardır; Yaş,cinsiyet,etnik köken, sigara içilip içilmeme durumu, performans statüsü, body mass index, FEV1 düzeyi , başlangıçta FDG-PET kullanımı, başlangıçta Hb değerinin 12g/dl 'nin üstünde veya altında olması.

Klinik özelliklerin dışında moleküler düzensizlikler de büyük olasılıkla kemoterapi ve radyoterapiye verilen cevapta önemli bir rol oynamaktadır.

EGFR normalde epitelial hücrelerin yüzeyinde bulunur ve malignitelere değişen derecelerde overekspresyonu saptanır. EGFR mutasyonu özellikle bronkioloalveoler diferansiyasyon ile ilişkilidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu prognoz ile ilişkili olmamakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide göstergeci (43).

EGFR mutasyonuna bakılması immünohistokimyasal incelemeye daha duyarlıdır. Özellikle Exon 19 delesyonu tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılık ile ilişkilidir. Ayrıca FISH ile amplifikasyon ve polizomi değerlendirilebilir (44).

K-ras EGFR yolağında kritik bir öneme sahiptir. Akciğer adenokarsinomlarının % 15–30' unda mutasyonu saptanmakta ve özellikle sigara ile ilişkili olduğu söylenmektedir. K-ras mutasyonu tirozin kinaz inhibitörleri ve platin/vinorelbine kemoterapisi direnci ile ilişkilidir (43,45).

Yüksek ERCC1 ve RRM1 düzeyleri, tedaviden bağımsız olarak küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde iyi prognozu göstermektedir. Aynı zamanda ERCC1 yüksek ekspresyon düzeyi platin temelli kemoterapi için, RRM1 yüksek ekspresyon düzeyi ise Gemcitabin temelli kemoterapi için yetersiz cevap açısından bir göstergedir (46,47).

h. Evre III NSCLC'de Tedavi

Rezeke edilemeyen tümörü olan evre III KHDAK'da KT ve toraks bölgesine RT performans statusu iyi olan ve önemli bir kilo kaybı olmayan hastalarda uygun bir tedavidir. Eşzamanlı KT/RT uygulanabilmesi için bulunması gereken kriterler şu şekilde özetlenebilir.

1. Performans statusu ECOG 0-1 olmalı (plevral efüzyon olmamalıdır).
2. Son 3 ayda ağırlık kaybı < %5 olmalı.
3. Solunum fonksiyonları yeterli olmalı (PaO₂ > 70 mmHg).
4. Hematolojik, renal ve karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak fonksiyonlar kemoterapi alması için uygun olmalı.

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK olgularda standart tedavi eşzamanlı

kemoradyoterapi uygulanmasıdır. Tedaviye tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. Bu hastalarda kombine KT ve RT uygulanacaksa (indüksiyon tedavisi de dahil) KT sayısı en az 2 kür olmalı, indüksiyon KT'si 2-4 kür arasında yapılmalıdır. KT'ye iyi yanıt veren olgularda toplam KT sayısı en fazla 6 kür olmalıdır. İleri rezeke edilemez hastalıkta histoloji önemli bir prognostik faktör değildir. P53 ve ras mutasyonları araştırma konusudur.

Rezeke edilemez hastalarda önerilen tedavi seçenekleri:

1. Rezeke edilemez evre IIIA “bulky” N2’li hastalarda (BT’de pozitif tümörlü mediastinal lenf nodu 2-3 cm üzerinde olan ve özellikle ektranodal yayılımı olan veya paket oluşturmuş çok sayıda küçük pozitif lenf nodu olan hastalar) veya rezeke edilemez T4 tümörlü hastalarda (malign plevral effüzyonu olmayanlar) standart tedavi kemoradyoterapidir.

1a.Eş zamanlı KT/RT: Birinci seçenek tedavi yöntemi olmalıdır.

RT nin tedavinin **erken** döneminde başlaması tercih edilmelidir. Tedavinin başlangıcında KT/RT’ye başlanamayacak hastalarda indüksiyon kemoterapisi verilerek daha sonra KT/RT şeklinde devam edilebilir. Eşzamanlı tedavi modalitesi için üç koşul bulunmalıdır:

- 1) Performans statusu ECOG 0-1 olmalı,
- 2) Son 3 ayda %5 üstünde kilo kaybı olmamalı,
- 3) Solunumfonksiyonu uygun olmalı (PaO₂ > 70 mmHg) ve organ fonksiyonları yeterli olmalı.

1b. Ardışık KT/RT: Eşzamanlı tedaviyi tolere edemeyecek olan hastalarda uygulanmalıdır. 2-3 siklus KT daha sonra torakal RT uygulanır. KT’ye yanıt veren hastalara RT sonrası KT devam edilebilir. RT öncesi ve sonrasında toplam **en fazla** 6 kür KT verilir.

1c. Radikal RT, KT yapılamayacak hastalarda konvansiyonel veya akselere olarak tek başına uygulanabilir.

2. Aynı lobda satellit nodülü olan ve N0-N1 olan hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Karinal invazyonu olan ve N0-N1 hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Damar invazyonu olan ve N0-N1 hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir.

3. Neoadjuvan KT/RT (T4N0M0, T4N1M0, rezeke edilemez evre IIIA N2’li hastalar):

Neoadjuvan tedavi sonrası operasyon için değerlendirilmesi düşünülen seçilmiş olgularda indüksiyon tedavisi olarak KT/RT veya KT uygulanabilir. Bu olgular opere edilemezse RT dozu (küratif doz) ve KT tamamlanmalıdır. Radyoterapinin küratif etkinliğini azaltmamak için cerrahi değerlendirmenin gecikmeden yapılması gerekir. Tercih edilen yaklaşım, başlangıçta operasyon yapılmasına karar verilen hastalarda neoadjuvan tedavi

sonrası progresyon olmadığı takdirde operasyonun yapılmasıdır (çünkü opere edilemediği takdirde RT'ye ara vermeden küratif RT nin tamamlanması gerekmektedir). Mediasteni pozitif hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediasteninin negatif hale gelmesi başarı şansını arttırır.(48)

Son iki dekattır yürütülen bir çok prospektif çalışmalar önemli bir kilo kaybı olmayan ve performans statüsü iyi olan lokal ileri KHDAK'li hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapinin, radyoterapiyi takiben verilen ardışık kemoterapiye üstünlüğünü açıkça göstermiştir. (49,50) Ancak özellikle özefajit gibi şiddetli toksisiteler eş zamanlı kemoradyoterapide radyoterapiyi takiben verilen ardışık kemoterapiye göre daha fazla görülmüştür. Geçtiğimiz yıllarda yapılan klinik çalışmalar önemli bazı soruları gündeme getirmiştir. Bu sorular; Eş zamanlı kemoradyoterapiden sonra konsolidasyon kemoterapisinin rolü, eş zamanlı kemoradyoterapiden önce indüksiyon kemoterapisinin kullanımı ,kemoterapinin radyasyonla beraber kullanılmasıdaki stratejiler ve son olarak lokal ileri KHDAK'li hastaların tedavisinde moleküler hedef ajanların rolünü kapsamaktadır.

h.1.Konsolidasyon Kemoterapisi

Rezektabl olmayan KHDAK'nin tedavisinde kemoradyoterapiyi takiben uygulanan konsolidasyon kemoterapisi günümüzde hala önemli araştırma konularındandır. Choy ve arkadaşları tarafından yapılan faz II LAMP çalışmasında (The Locally Advanced Multimodality Protocol), 276 hasta üç kola randomize edilmişlerdir (51). Birinci kolda, 2 kür paklitaksel/ karboplatin kemoterapisini takiben radyoterapi, ikinci kolda 2 kür indüksiyon kemoterapisini takiben haftalık karboplatin/paklitaksel ile eşzamanlı radyoterapi, üçüncü kolda da paklitaksel/karboplatin ile eşzamanlı radyoterapiyi takiben 2 kür paklitaksel/karboplatin tedavisi uygulanmıştır. Genel sağkalım oranı, üçüncü kolda (eşzamanlı/ konsolidasyon kolu) daha iyi bulunmuştur. (Sırasıyla 12.5, 11 ve 16.1 ay). Ancak grade 3 özefajit bu kolda daha fazla görülmüştür (%28).

Platin temelli başlangıç tedavisi alıp progresyonu olan hastalarda dosetaksel kullanımı surveyi düzeltmede en iyi destek tedavisinden daha üstün olduğundan eş zamanlı sisplatin, etoposid ve torasik radyoterapiden oluşan eş zamanlı kemoradyoterapiden sonra dosetaksel konsolidasyon tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere Southwest Oncology Group (SWOG) tarafından bir faz II çalışması yapıldı (52). Evre 3B NSCLC'li 83 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada medyan sağkalımın 26 ay olduğu ve 5 yıllık sağkalımın %29 olduğu görüldü. Sisplatin, etoposid ile yapılan ve medyan sağkalımın 15 ay, 5 yıllık sağkalımın %15

olduğu(53) benzer bir çalışma ile kıyaslandığında SWOG'un çalışmasının daha fazla dikkat çekici olduğu görüldü. Yine Hoosier Onkology Group (HOG) tarafından radyoterpiyle eşzamanlı sisplatin, etoposid alan 203 hasta ve komplet kemoradyasyon veya 3 siklus dosetaksel konsolidasyonu alan 147 hastanın dahil edildiği ve planlanandan erken sonlandırılan bir çalışma yapıldı.(54) Bu çalışmada da ortalama sağkalım 21 ay oldu. Tedaviye dosetakselin eklenmesi ortalama sağkalımı ve ve progresyonsuz sağkalımı artırmadığı görülürken, tedaviye bağlı şiddetli toksisite tedavisiz izlenen hastalara göre daha fazla oranda görüldü. Sonuç olarak dosetaksel konsolidasyon tedavisinde tedaviye bağlı ölüm oranı tedavisiz izlenen hastalara oranla daha fazla oldu.

h.2.İndüksiyon Kemoterapisi

İndüksiyon kemoterapinin eşzamanlı kemoradyoterapiye eklenmesi gerçekten de caziptir ancak kullanılan tedavi rejimleri merkezler arasında belirgin olarak değişmektedir. RTOG' nin 88-04 numaralı faz 2 çalışmasında, radyoterapi öncesi ve radyoterapi ile birlikte sisplatin ve vinblastin uygulanmış; bu rejimin tolerabl olduğu ve bu uygulama şeklinin ileri araştırmayı hak ettiği sonucuna varılmıştır. Bir yıllık sağkalım oranı 29 hastada %68 bulunmuştur (55). Yapılan diğer faz 2 çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (56,57). Ancak, Pujol ve ark (58). etoposid, ifosfamid ve sisplatinden oluşan yoğun bir indüksiyon rejimi kullanarak miyelosüpresif toksisitenin doz-kısıtlayıcı faktör olduğunu tespit etmiş ve bu tedavinin devamını desteklememiştir.

CALGB, yeni sitotoksik ajanları da dahil etmek ve faz III çalışmalarda kullanılmaya değer bir rejimi saptamak gayesiyle, 3 farklı rejimi test eden randomize bir faz 2 çalışma yapmıştır (59). Her üç grupta da sisplatin bazlı kemoterapi kullanılmaktaydı ve radyoterapi günlük 2Gy'lik fraksiyonlarda 6-7 haftada toplam 66 Gy' den oluşmaktaydı. Her bir kola gemitabin, paklitaksel veya vinorelbinden biri eklendi. Her üç kol sırasıyla %28, %19 ve %23'lük 3-yıllık oranlarla benzer sağkalım sonuçları ortaya koymuş; ancak gemitabin kolunun indüksiyon bölümünde daha fazla miyelosüpresyon ve eşzamanlı fazda daha çok akut özofajit gözlenmiştir.

Rastgele alınan 366 lokal ileri KHDAK'li hasta üzerinde yapılan CALGB 39801 çalışmasında 2 siklus sistemik aktif doz paklitaksel ve karboplatin indüksiyon tedavisinden sonra radyoterapiyle eşzamanlı haftalık düşük doz paklitaksel ve karboplatin tedavisi verilmiş. (60) Eş zamanlı kemoradyoterapiden önce verilen indüksiyon tedavisinin sağkalımı artırmadığı görülmüş. Elde edilen bu zayıf sonuçlara göre indüksiyon tedavisi verilen kolda

ortalama sağkalım 14 ay, indüksiyon verilmeyen kolda ortalama sağ kalım 12 ay olmuş. Lokal ileri KHDAK'lı 134 hasta üzerinde yapılan benzer bir prospektif çalışmada indüksiyon tedavisinden sonra eşzamanlı kemoradyoterapi kullanılmasıyla 12.6 ay ortalama sağkalım elde edilmiş. Tek başına eşzamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda ise ortalama sağ kalım 18.2 ay olmuş.(61) Bu iki çalışma esas alınarak rutin klinik uygulamada eş zamanlı kemoradyoterapiden önce indüksiyon tedavisi önerilmemektedir.

h.3.Eş Zamanlı Kemoradyoterapide Dosetaksel ve sisplatin Kullanımı

Dosetaksel, bir Avrupa mantarı olan *Taxus baccata*'dan türetilen semisentetik bir toksoiddir (62) ,Dosetaksel bir taksan olarak tübüline bağlanıp, stabil mikrotübül oluşumunu kolaylaştırarak ve depolimerizasyonu önleyerek interfaz ve mitotik hücre fonksiyonlarını bozar ve hücre ölümüne neden olur. Tübüline olan afinitesi diğer bir taksan olan paklitakselden yaklaşık 2 kat daha fazladır.

Taksanların radyosensitizan etkisinin altında yatan mekanizma, hücre siklusunun G2\M fazında yaptıkları duraklama yatmaktadır (63). İnsan akciğer kanseri (64) ve astrositom (65) hücre serileriyle yapılmış erken laboratuvar çalışmalarında ışıktan önce uygulanan paklitakselin radyosensitizan etki gösterdiği görülmüştür.

Taksanların varsayılan diğer radyosensitizan etki mekanizmaları arasında apoptozu indüklemesi ve tümör reoksijenizasyonunu artırma sayılabilir. Dosetaksel kullanılarak yapılmış çalışmalarda, dosetakselin hem in vitro hem de in vivo modellerde hatırı sayılır bir radyosensitizan olduğu gösterilmiştir (63-65)

Eşzamanlı kemoradyoterapide kullanılan diğer ajan olan sisplatin, platinum bazlı kemoterapetiklerin prototipi olup tümör büyümesini engelleyici etkisini DNA sentezinin ve transkripsiyonunun, DNA'da sarmal içi çapraz bağlarla inhibisyonu sonucunda gerçekleştirmektedir (66). Platin bazlı bileşiklerin radyosensitizan yetenekleri ilk önce memeli olmayan sistemlerde gösterilmiştir (67). Bu daha sonra memeli modellerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (68). İyonize radyasyon ve platin bileşiklerinin kombinasyonu gözlenen artmış hücre ölümünün altında yatan mekanizma net bilinmemekle birlikte mevcut kanıt bunun potansiyel olarak letal hasar tamiri inhibisyonu (69) ve hipoksik tümör hücrelerinin radyosensitizasyonu (70) aracılığıyla olduğunu öngörmektedir. Sisplatin yüksek bir elektron afinitesine sahiptir ve özellikle hidrate elektronlarla reaksiyona girmektedir. Sisplatin-serbest radikal aracılı sensitizasyon, radyasyonun DNA ile etkileşiminden ortaya çıkan serbest

elektronların temizlenmesinden oluşmaktadır. Platinyum ucunun redüksiyonu, DNA hasarını tamir edilemeden sabitler.

Lokal ileri KHDAK tedavisinde eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasını değerlendiren birçok faz I ve II çalışma, sisplatin ve dosetaksel kombinasyonunun uygulanabilirliğini kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda objektif yanıt oranları %40 ile %90 arasında seyrederken tolerabilite kabul edilebilir düzeyde bildirilmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite olarak özofajit bildirilmiştir (71,72).

1. Evre III NSCLC’de Radyoterapi Uygulama Stratejileri

Lokal ileri KHDAK’de 1990 lara kadar standart tedavi radyoterapi iken, günümüzde performans statüsü iyi olan ve önemli bir kilo kaybı olmayan hastalarda, radyoterapi ile birlikte kemoterapi kombinasyonları standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Tek başına radyoterapi uygulanan hastalarda medyan sağkalım 9-13 ay, 2 yıllık sağkalım %15-20 civarındadır. Çalışmalarda radyoterapi doz cevap bağlantısı araştırılmış ve lokal nüks oranları 60 Gy uygulananlarda % 33, 50 Gy uygulananlarda % 39, 40 Gy uygulananlarda ise %44-45 olarak bulunmuştur. Ancak büyük tümörlerde kontrol sağlayabilmek için çok daha yüksek dozlara çıkmak gerekmektedir. Radyoterapinin etkinliğini artırmak amacıyla değişik fraksiyonasyonların kullanılması, radyoduyarlaştırıcılar ve yeni teknolojik gelişmelerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Konvansiyonel fraksiyonasyon dışında uygulanan diğer fraksiyonasyon tipleri ile radyobiyolojik olarak daha iyi tümör kontrolü hedeflenmektedir. Hiperfraksiyone radyoterapi (günde 2 kez), hızlandırılmış radyoterapi, devamlı hiperfraksiyone hızlandırılmış radyoterapi (CHART-günde 3 kez) gibi farklı fraksiyonasyonlarla yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. KHDAK’de hiperfraksiyone radyoterapi ile elde edilen sonuçlar istenilen düzeye ulaşmamakla birlikte CHART ile kemoradyoterapi sonuçlarına yakın sağkalım oranları elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada ölüm oranının konvansiyonel RT’ye göre %30 oranında azaldığı, 3 yıllık sağkalım oralarında %7’lik avantaj sağlandığı bildirilmiştir.

KHDAK’de gündemdeki konular üç boyutlu konformal radyoterapi ve IMRT’ dir. Konformal radyoterapi ile normal dokular daha iyi korunarak daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir. Günümüz bilgileri ışığında ışınlanacak alanların sadece tutulmuş alan şeklinde kısıtlanmasının bir dezavantajının olmadığı da gösterilmesi sonucunda küçük alanlarda daha yüksek dozlarla ışınlama yapmak mümkün gözükmektedir. Konformal radyoterapi ile kemoradyoterapinin birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkması olası artmış yan

etkilerin tolerans sınırlarında tutulabilmesi de sağlanabilmektedir. Konformal radyoterapi ile ilgili doz artırma ve ideal radyoterapi alanı çalışmaları hızla ilerlemektedir. IMRT'nin akciğer kanserinde kullanımı şimdilik araştırma döneminde ve diğer bölge tümörlerine göre akciğerde kullanımı daha kısıtlı görünmektedir. En son gelişmelerden biri olan radyoterapi teknikleri içinde 4D olarak adlandırılan solunumla senkronize edilmiş radyoterapide de gelişmeler kontrol sonuçlarını arttıracak gibi gözükmektedir.

Tek başına RT ile başarısızlık nedeni, hem lokal nüksler hem de uzak metastazlardır. Bu nedenle 1990'lardan sonra, radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ile sistemik yayılımın önlenebileceği ve kullanılan ajanlar ile lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarının iyileştirmesi amacıyla yapılan pekçok randomize çalışma ve metaanalizde kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. Kemoterapinin radyoterapi ile ardışık kullanımında sağkalım oranlarında kombine kol lehine istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Lokal kontrol oranları arasında bir farklılık bulunamamıştır. Buna karşın eşzamanlı randomize 8 çalışma da hem lokal kontrol hem de sağkalım avantajı gösterilmiştir. Sisplatinin tek başına veya kombine kullanıldığı çalışmalarla yapılan 2 metaanalizde sisplatinli kemoterapi ile 2 yıllık sağkalım oranlarında %4,5 yıllık sağkalım oranlarında %2'lik artış sağlandığı, medyan sağkalımı 4 ay uzattığı ve ölüm riskini %13 azalttığı görülmektedir.

Kemoterapi radyoterapi uygulama zamanlanması ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalarda ise, eşzamanlı kolun ardışık kola göre sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Sisplatinli rejimler halen standart olmakla birlikte özellikle radyoduyarlastırıcı etkileri daha yüksek düzeyde olan taksanlar ve gemitabin gibi daha yeni ajanlarla olan çalışmalar sürmektedir. Hedeflenmiş tedaviler ve radyoterapi kombinasyonları çok yeni çalışılmaya başlanmış bir diğer konudur. Ayrıca eşzamanlı kemoradyoterapi öncesi neoadjuvan kemoterapi ve konsolidasyon kemoterapisi çalışmaları devam etmektedir.

Furuse ve ark (73), sisplatin, vindesin ve mitomisin C içerikli kemoterapiyi indüksiyon veya eşzamanlı tedavide test etmiş, eşzamanlı kol lehine medyan sağkalımda 3 aylık bir iyileşme (16,5 aya 13,3 ay, $p = .04$) ve neredeyse iki katı kadar 5-yıllık sağkalım oranı (%16'ya %9) saptamıştır.

Bu sonuçlar, RTOG' nin ardışık (sisplatin ve vinblastini takiben 60 Gy radyoterapi), günde tek doz radyoterapi ile eşzamanlı (radyoterapi ile birlikte aynı kemoterapi) ve günde iki doz radyoterapi ile eşzamanlı (sisplatin ve oral etopositle birlikte günde iki fraksiyonda toplam 69,6 Gy radyoterapi) uygulamadan oluşan üç kollu 9410 numaralı çalışmasında da desteklenmiştir. Dördüncü yılda, sağkalım ardışık kemoradyoterapi ile kıyaslandığında günde tek doz kemoradyoterapi lehine çıkmıştır (%21'e karşı %12, $p = .046$). Günde iki fraksiyonda

radoterapi uygulanan kolda da sağkalımda iyileşme yönünde bir eğilim gösterilmiş ancak bu istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır (%17' lik 4-yıllık sağkalım, $p=.296$) (74).

RTOG 73-01 çalışması sonrasında 60 Gy/2 Gy/20 frx standart olarak kabul edilmiştir. Doz artırımının faydasını gösteren kategori 1 kanıt bulunmamaktadır (yürümekte olan çalışma mevcut). Maksimum tolere edilen doz 74 Gy'dir (kategori 2b). Doz – volüm sınırlamalarına uyulduğu sürece doz artımı lokal kontrolü artırabilir

Konvansiyonel fraksiyonasyon 1.8-2Gy/frx, 5frx/hafta şeklindedir. Torasik radyoterapinin toplam tedavi süresinin uzaması sağkalımı olumsuz etkiler (retrospektif data, Withers et al.). Tek başına RT uygulamalarında hiperfraksiyone ve akselere tedavi ile daha fazla akut özofagus toksisitesi ile beraber sağkalım avantajı vardır (kategori 1). Eş zamanlı KT uygulamaları ile beraber hiperfraksiyone tedavilerin avantajını gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Standart RT uygulaması, BT planlama eşliğinde 3 boyutlu konformal RT şeklinde olmalıdır. IMRT araştırma konusudur.

Bu çalışmalardan ortaya çıkan diğer bir sonuçta eşzamanlı kemoradyoterapide ardışık uygulamaya kıyasla artmış akut toksisitedir. Özellikle, eşzamanlı kemoradyoterapi yüksek ciddi akut özofajit oranlarına sahiptir. Öte yandan eşzamanlı uygulamada geç sekeller daha az görülmüştür.

Bu bilgilerin ışığında performansı iyi olan, 6 ayda kilo kaybı %5'in altında olan olgularda kemoradyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

i. Moleküler Hedef Tedaviler

Günümüzde NSCLC'de kemoterapi kombinasyonunda kullanılan moleküler hedef tedavilere karşı doğal bir ilgi vardır. NSCLC'de iki spesifik yol ile ilgili geniş çalışma yapılmıştır. Birinci yol epidermal growth faktör reseptörü (EGFR), ikincisi vasküler endotelial growth faktör (VEGF) yoludur. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda NSCLC'li hastaların %70 'ten fazlasının EGFR ekspresyonu ettiği saptanmıştır. ABD'de hastaların yaklaşık %10'unda EGFR tirozin kinaz bölgesinde mutasyon saptanmıştır ve bu mutasyonlu hastaların çoğu gefitinib veya erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerine dramatik ve kalıcı yanıt verirler(75). Rastgele alınan lokal ileri NSCLC'li hastalarda bile platinum bazlı tedaviden sonra hastaların sağ kalımındaki iyileşme plaseboya nazaran erlotinib kullanımında daha fazla olmuştur(76). Ayrıca tümörlerde radyasyona yanıt olarak EGFR yolu aktive olur. Preklinik çalışmalar radyoterapi ile EGFR inhibitörlerinin beraber kullanımının sinerjistik

olarak sitotoksiteyi arttırdığını göstermiştir(77). Unrezektabl lokal ileri skuamöz hücreli baş boyun kanserli hastalarda yalnızca radyoterapi kullanımına göre radyoterapi ile beraber kullanımının sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir(78).

CALGB 30106 çalışmasında lokal ileri unrezektabl NSCLC'lileri içine alan iki grup çalışmaya alındı. Birinci grup, performans statüsü 2 veya 0 ve 1 olup kötü riskli hastalar, ikinci grup ise performans statüsü 0 ve 1 olan hastalar(79). Tüm hastalar göğse RT öncesi 2 kür paklitaxel 200 mg/m² ve karboplatin (AUC -6) ile beraber gefitinib almışlardı. Birinci grup hastalar gefitinib ve RT aldılar. İkinci grup paklitaksel (50mg/m²/hafta) ve karboplatin (AUC -2) 'e ilave olarak RT boyunca gefitinib aldılar. Bu çalışmada seçilmiş 59 hastayı içeren grupta (birinci gruptan 20 ,ikinci gruptan 39 kişi) gefitinib ile beraber RT kullanımı sonucu ciddi toksisite gelişmemiştir. Birinci grupta kötü risk faktörleri olan grupta sürpriz olarak ortalama sağ kalım 19 ay (%95 CI: 5,6-21,2 ay), iyi riskli grupta ortalama sağ kalım 12 ay (%95: 8,5-18,6 ay) bulunmuştur. Açıkça görülmektedir ki gefitinib radyoterapi ve kemoterapi ile kombine edilebilir. Avustralya yapılan küçük faz I çalışmada gefitinib ile radyoterapinin kombine edilebildiğini göstermiştir. Ancak bununla beraber CALGB 30106 çalışmasının tüm sonuçları iyi riskli hastalarda hayal kırıklığı oluşturmuştur.

SWOG araştırmacıları tarafından konsolidasyon kemoterapisi, radyoterapi ve kemoterapiden sonra gefitinib ile idame tedavisinin rolü üzerine bir çalışma yapmışlardır. SWOG 0023 çalışmasında, dosetaksel konsolidasyon tedavisi, radyoterapi ve sisplatin ve etoposid'li kemoradyoterapi sonrası gefitinib kullanan hastalar ile plasebo alan rastgele alınan lokal ileri NSCLC'li hastalar izlendi(80). Ortalama sağ kalım 19 ayla cesaret vericiydi ancak şaşırtıcı bir şekilde toplam sağkalım plasebo alan grupta gefitinib alan guruba göre 23 aya karşın 35 ayla daha fazla idi ($p<0.01$). Tedavi ile ilişkili toksisite her iki grupta benzer idi. Dosetaksel konsolidasyon tedavisi sonrası gefitinib kullanan 118 hastadan 71'i çalışma sırasında öldü (%60), ölümlerin çoğu (%86) progresif hastalıkla ilişkiliydi. Diğer taraftan plasebo kolundaki hastaların sadece 125'te 54'ü (%43) çalışma sırasında öldü. Gefitinib idame tedavisi alan hastalarda ilerlemiş hastalıkla ilişkili mortalitenin nedenleri hala bilinmiyor. Bu nedenle lokal ileri NSCLC'li hastalarda dikkatli bir şekilde planlanan klinik çalışmalar dışında kemoradyoterapiden sonra idame tedavisi olarak EGFR TK inhibitörleri kullanılmamalıdır.

j. Kanserli Hastalarda Antikuagülanların Yaşam Üzerine Etkileri

Hemostatik sistem kanser biyolojisinde önemli rol oynar. Preklinik çalışmalar hemostatik proteinler ile tümör hücrelerinin etkileştiğini ve bunun tümör yayılımında, anjiogenezde ve metastazların şekillenmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Kanserli hastalarda tromboz sık oluşmaktadır. Bu olayda hemostatik sistemin aktifleştiği görülmüştür. Hayvan modellerinde hemostatik proteinlerdeki lezyon hedeflenip ona yönelik tedavi verildiğinde tümörün yayılması, büyümesi ve metastazların azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda klinik çalışmalar antikuagülan tedavi ile tümör biyolojisinin olumlu yönde değiştiğini göstermiştir.

Kanserli hastalar venöz tromboz için verilen tedavileri içerenler dahil antikuagülan tedavi verilerek alt guruplara ayrılmıştır. Bu çalışmalarda rastgele seçilen hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda unfraksiyone heparin alanlara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Birkaç çalışmada trombozdan bağımsız olarak antikuagülan tedavinin yaşam üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalardan çoğu küçük çalışmalardı. Çalışmalardaki tümör popülasyonu (değişik tümörlü hastalar) karışıktı ve değişik sonuçlar elde edildi.

Son zamanlarda yayınlanan makaleler ve yapılan metaanalizlerde kanserli hastaların yaşam süreleri üzerinde etkiler araştırılmıştır. Bu çalışmalar düşük molekül ağırlıklı heparinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı düşük oranda da kanamaya yol açtığını göstermiştir. Beraber değerlendirildiğinde sonuçlar göstermiştir ki antikuagülan tedavi kanser hastalarında sağ kalımı önemli ölçüde arttırır. Ancak bu konuda daha büyük çalışmaları yapılmasına ihtiyaç olduğu da görülmüştür.

Tümör hücreleri doku faktörleri ve prokuagülan faktörler exprese ederek trombozu tetiklerler. Tümörler damar duvarları, lökositler ve trombositlerle etkileşip invaziv büyüme, yayılım ve metastazları oluştururlar(81). Venöz tromboliz kanserli hastalarda sık görülür ve tromboz kanserli hastalarda ölüme yol açar(82). Çoğu hastada hemostatik sistemin tutulduğunun kanıtları mevcuttur. D-dimer ve fibrinojen yıkım ürünlerinde artış olur, fibrinojen ve trombin oluşumu artar. Hayvan modellerinde hemostatik proteinlere yönelik hedef tedavilerle farelerde tümör yayılımı azalmıştır. Antikuagülan tedavi ile deneysel modellerde metastaz, anjiogenez ve tümör büyümesi azalmıştır(83).

Yapılan iki klinik çalışma ile hemostatik sistemi etkileyebilecek ilaç kullanımının tümör biyolojisini değiştirebildiği ve sonuçları iyi yönde geliştirdiği kanıtlanmıştır. Birincisi temel amacı venöz trombozu olup tekrarlayan trombozu engellemek için çeşitli antikuagülan

tedavi alan guruptur. Bu grupta antikuagülanların yaşam üzerine olan etkileri ikinci amaç durumunda kalmıştır. İkinci grup, birincil amacı antikuagülan tedavinin yaşam üzerine olan etkisini incelemektir. Çalışmaya kanseri olup trombozu olmayan hastalar alınmıştır. Her iki çalışma da trombozdan bağımsız olarak sonuçları iyileştirmiştir.

Kanserli hastalarda venöz tromboemboli tedavisi için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Yapılan alt grup analizlerinde düşük molekül ağırlıklı heparinin yaşam üzerine iyi yönde etkisi görülmüştür. Prandoni ve ark. proksimal derin ven tromboz tedavisi için başlangıç tedavisi olarak 29 düşük molekül ağırlıklı heparin veya unfraksiyone heparin alan hastaları karşılaştırmıştır(84). Sonuçlar göstermiştir ki 6 aylık takip sonucunda unfraksiyone heparin alanlarda %44 (18'de 8) oranında ölüm gerçekleşmiştir. Oysa düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda %7 (15'te 1) oranında ölüm gerçekleşmiştir. Bunun benzeri çok sayıda çalışma semptomatik venöz tromboemboli için başlangıç tedavisi olarak unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin alan hastalarla, rastgele seçilen düşük molekül ağırlıklı heparin alan hastalar karşılaştırıldığında rastgele seçilen düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda sağ kalımın anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Örneğin Hettiarachchi ve arkadaşları derin ven trombozu için başlangıç tedavisi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarla başlangıç tedavisi olarak unfraksiyone heparin alan hastaları karşılaştırmıştır(85). 3581 hastanın 629'u (%17,6) kanserli hastalardı. 3 aylık takiplerde düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda 46 hasta, unfraksiyone heparin alanlarda 71 hasta ölmüştür (odds ratio 0,61;%95 CI,0,40'to 0,93). Düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur. Gözlenen ölüm sebepleri kanama veya tromboza bağlanmamıştır. Tüm bu çalışmalarda hem düşük molekül ağırlıklı heparin hem de unfraksiyone heparin 5 veya 10 gün gibi kısa süre için verilmiştir. Uzun periyotta her iki kolda da Kvitamini antagonistleri verilmiştir. Kanserli hastalarda kısa süreli düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının hastalar üzerinde olumlu sonuç vermesini anlamak güç olmuştur.

Birkaç randomize kontrollü çalışma trombozdan bağımsız olarak antikuagülan tedavinin sağ kalım üzerine etkisinin olup olmadığını amaçlamıştır. En büyük NSCLC'li hastalardı .İlk bildirilen çalışma Zacharski ve arkadaşları tarafından akciğer, kolon, baş boyun ve prostat kanserli hastalar üzerine olmuştur(86). Hastalar ya sadece standart tedavi veya tedaviye ilave olarak ortalama 26 hafta warfarin verilen kişilerdi. Tüm yaşam süresi açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Ancak NSCLC'li 50 hastada hastalığın progresyonu açısından ve sağ kalım açısından önemli gelişmeler saptandı.

Birbirinden ayrı klinik deneyler sıklıkla çok küçük olduğundan antikuagülan tedavinin sağ kalım üzerine etkisini açıklamak zor olmuştur. Ancak buna rağmen genel eğilim iyi yönde

etkileştiğidir. Metaanalizler birleştirildiğinde antikuagölanların yararları inandırıcıdır ve oldukça fazladır. Tüm kanıtlar antikuagölan tedavinin sağ kalım üzerinde olumlu etkileri olduğu yönündedir ama deneysel çalışmalar rutin antikuagölan kullanımını çok az oranda önermektedirler. Bu nedenle kesin , yeterli ve yüksek kaliteli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak iyi tasarlanmış klinik deneylerde kanserli hastalarda iyi sonuçlar spesifik kanser çeşitlerinde ve lokalize hastalığı olanlarda olmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, lokal ileri unrezektabl KHDAK hastalarında dosetaksel/sisplatinli kemoradyoterapiye düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) eklenmesinin tedavi yanıtı, klinik yanıt, sağkalım ve yan etki profili üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1-Küçük Hücreli dışı patolojiye sahip olma
- 2-Tümörün cerrahi olarak inoperabl olması
- 3-Uzak metastaz bulunmaması
- 4- Evre III-A veya III-B olması

Tedavi

Çalışmaya toplam 58 hasta alınmıştır. Hastalar iki grup halinde tedavi edilmişlerdir. Birinci gruba (Grup 1, n:26) yalnızca eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmıştır, ikinci gruba ise (Grup 2, n:32) kemoradyoterapiye ek olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) verilmiştir. Kemoterapi olarak haftalık dosetaksel 25 mg/m² ve sisplatin 25 mg/m² toplam 5 hafta verilmiştir. Her iki ilaçta 500 cc %0.9 izotonik içinde seyreltildikten sonra intravenöz yoldan 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Kemoterapiden 1 saat önce 50 mg difenhidramine, 16 mg deksametazon ve 50 mg ranitidinden oluşan antialerjik premedikasyon verilmiştir. Radyoterapi olarak hastalara ya 60 Gy/ 30 Fr veya 51 Gy/ 17 Fr uygulanmıştır.

Kemoterapi sırasında toksisite değerlendirmesi, haftada bir fizik muayene ve her bir kürün ilk gününde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakmak suretiyle yapılmıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler, Amerikan “Ulusal Kanser Enstitüsü’nün” (NCI) “Genel Toksisite Kriterleri” (CTC) (87) öngörülerine göre derecelendirilmiştir.

Kemoradyoterapi ve tadaviye LMWH eklenmesi ile elde edilen yanıt sırasıyla kemoradyoterapiden hemen önce ve kemoradyoterapiden 4-6 hafta sonra klinik değerlendirme ve çekilen BT ile yapılmıştır.

Tedaviye yanıtlar [tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık] Dünya

Sağlık Örgütünün belirlediği kriterlere göre yapılmıştır . Tedaviye bağlı yan etkiler Amerikan “Ulusal Kanser Enstitüsü’nün” (NCI) “Genel Toksisite Kriterleri” (CTC) (87) öngörülerine göre derecelendirilmiştir.

Verilerin Toplanması Ve İstatistik Analizler

Veriler SPSS 11,5 for windows programı yardımıyla hazırlanan veritabanına girildi ve istatistiki testler yine bu program üzerinde yapıldı. Hasta özellikleri, tedavi yanıtları, sağkalım ve toksisite ile ilgili tablolar Person Khi-Kare analizi uygulanarak yapıldı ve yorumlandı. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. Progresyonsuz sağkalım süresi tanı anından nüks, metastaz veya nüks olmadan başka nedenle ölüm gelişene kadar geçen süre; genel sağkalım ise tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada 1. grupta 13 hasta (%50) 60 yaş ve üzerindeydi. 13 hasta (%50) 60 yaşın altında idi. 2.grupta 21 hasta (%66) 60 yaş ve üzerindeydi. 11 hasta (%34) 60 yaşın altında idi. 1.grupta Olguların 23’ü (%89) erkek 3’ü kadın (%7), 2.grupta 31 hasta (%97) erkek 1 hasta (%3) kadın idi.TNM evrelemesine göre dağılım; 1.grupta evre IIIA 6 olgu (%23) ve evre IIIB 20 olgu (%77) ,2.grupta evre IIIA’lı hasta yokken evre IIIB 32 olgu (%100) şeklinde olmuştur. Yassı hücreli karsinom 1.grupta %27 (n:7), 2.grupta %44 oranla (n:17) alt tipi belirlenenlerden en sık histopatolojik alt tip idi. Diğer histolojik alt tipler sırasıyla 6 hastayla adeno kanser, 1 hasta büyük hücreli akciğer kanseri, 30 hasta alt tipi belirlenmeyen KHDAK şeklindeydi. 1.grupta performans durumu 24 hastada (%92) ECOG 0-2 iken 2 hastada (%8) ECOG 3-4 ,2.grupta 26 hastada (%81) ECOG 0-2 iken 6 hastada (%19) ECOG 3-4 idi. 1.grupta 10 hasta (%38) 12 aydan fazla takip süresine sahipken 16 (%62) hasta 12 aydan daha az takip süresine sahiptiler. 2.grupta ise 15 (%47) hasta 12 aydan fazla takip süresine sahipken 17 hasta (%53) 12 aydan daha az takip süresine sahiptiler .Her iki grup dahil edildiğinde medyan takip süresi 12 ay olmuştur. Hastaların gruplara göre özellikleri Tablo ’da özetlenmiştir.

Tablo 5: Hasta özellikleri

	KRT	KRT+LMWH	P
Hasta sayısı (58 hasta)	26 (%45)	32 (%55)	
Medyan yaş			
< 60 yaş	13 (%50)	11 (%34)	>0.05
>60 yaş	13 (%50)	21 (%66)	
Cins			
Erkek	23 (%89)	31 (%97)	>0.05
Kadın	3 (%11)	1 (%3)	
Patoloji			
Yassı hücreli	7 (%27)	17 (%44)	>0.05
Adenokanser	3 (%11)	3 (%9)	
Büyük hücreli	1 (%4)	0 (%0)	
KHDAK	15 (%58)	15 (%47)	
Evre			
3A	6 (%23)	0 (%0)	<0.01
3B	20 (%77)	32 (%100)	
Performans Statusu			
0-2	24 (%92)	26 (%81)	>0.05
3-4	2 (%8)	6 (%19)	
Takip Süresi			
<12 ay	16 (%62)	17 (%53)	>0.05
>12 ay	10 (%38)	15 (%47)	

Kemoradyoterapiye LMWH eklenmesi ile elde edilen tedavi yanıtı ve klinik yanıt oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir Grup 1’de 26 hastadan 22 hastada (%85) klinik yanıt alınırken grup 2’de 32 hastanın 22’sinde (%69) klinik yanıt elde edilmiştir. Tedavi yanıtı ile ilgili tablo aşağıdadır.

Tablo 6: Tedavi Yanıtları

	KRT	KRT+LMWH	P
Klinik yanıt			
Var	22 (%85)	22 (%69)	>0.05
Yok	4 (%15)	10 (%31)	

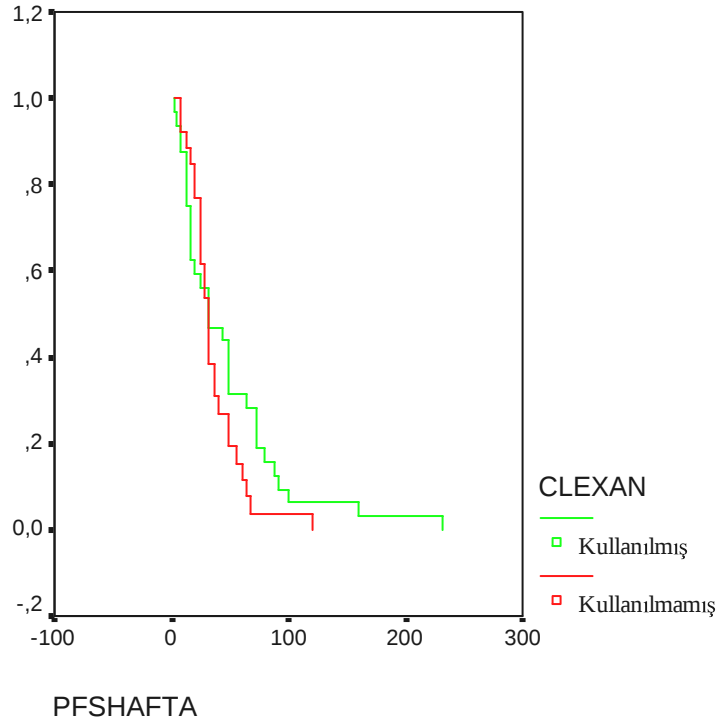
Çalışmada 1. Grupta genel sağ kalım 2 hastada (%8) 24 aydan fazla, 8 hastada (%31) 12-24 ay arasında, 16 hastada (%61) ise 12 aydan az iken 2. Grupta 6 hastada (%19) 24 aydan fazla, 9 hastada (%28) 12-24 ay arasında ve 17 hastada (%53) 12 aydan az olmuştur. Medyan sağkalım grup 1’de 9 ay olurken grup 2’de 12 ay olmuştur. Medyan sağkalımda 2. Grup istatistiksel anlamlı olarak 1. Gruptan yüksek çıkmıştır (p=0.062).

Hastaliksız sağkalım oranlarında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Grup 1’de 21 hastada (%81) hastaliksız sağkalım 12 aydan az, 4 hastada (%15) 12-24 ay arası , 1 hastada (%4) 24 aydan fazla çıkmıştır. Grup 2’de hastaliksız sağkalım 22 hastada (%67) 12 ayın altında, 7 hastada (%22) 12-24 ay arasında ve 3 hastada (%9) 24 aydan fazla çıkmıştır. Medyan hastaliksız sağkalım oranları ise her iki grupta 8 ay olmuştur.

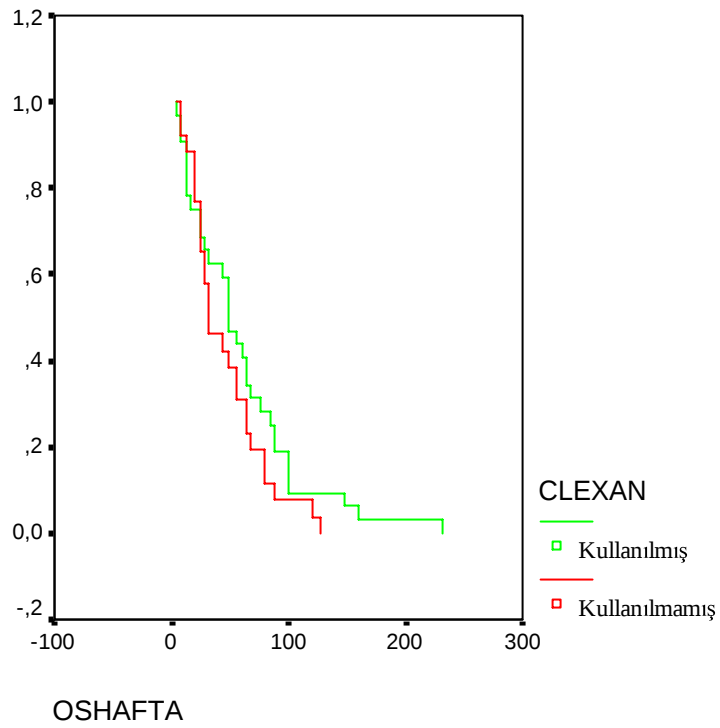
Tablo 7: Sağkalım tablosu

Genel Sağkalım (OS)			
Ay			
<12 ay	16 (%61)	17 (%53)	>0.05
12-24 ay	8 (%31)	9 (%28)	
>24 ay	2 (%8)	6 (%19)	
Hafta			
< 26 hafta	9 (%38)	10 (%35)	>0.05
26-52	7 (%29)	7 (%24)	
52-104	8 (%33)	12 (%41)	
>104	0 (%0)	0 (%0)	
Medyan OS			
Ay	9 (%95; 8,57-18,05)	12 (%95; 10,31-19,44)	=0.062
Hafta	32 (%95; 33,34-59,58)	48 (%95; 40,61-78,14)	
Hastaliksız Sağkalım			
Ay			
<12 ay	21 (%81)	22 (%67)	>0.05
12-24 ay	4 (%15)	7 (%22)	
>24 ay	1 (%4)	3 (%9)	
Hafta			
< 26 hafta	10 (%39)	14 (%44)	>0.05
26-52	11 (%42)	8 (%25)	
52-104	4 (%15)	8 (%25)	
>104	1 (%4)	2 (%6)	
Medyan PFS			
Ay	8 (%95; 6, 65-11,43)	8 (%95; 7,7-16,49)	>0.05
Hafta	32 (%95; 26,61-45,70)	32 (%95; 30,53-65,84)	

Grafik 3: Clexan (Enoxaparin) Kullanımının Hastalıksız Sağ Kalıma Katkısı



Grafik 4 : Clexan (Enoxaparin) Kullanımının Genel Sağkalıma Katkısı



Hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler genel anlamda tolere edilebilir düzeyde olmuştur. Yan etkiler gruplara göre karşılaştırıldığında grade 3-4 toksisite görülen hastalar şöyle dağıldı :1.gurupta 3 hastada 2. Gurupta 2 hastada grade 3-4 özefajit, 1. Gurupta 1 hastada 2. Gurupta 2 hastada bulantı, 1.gurupta 3 hastada 2.gurupta 1 hastada miyelosüpresyon görüldü. Grade 3-4 alopesi 1. Gurupta gözlenmezken 2.gurupta 3 hastada gözlendi. Her iki gurupta da grade 3-4 diyare, mukozit, pnömoni ve dermatit gözlenmezken bu toksisiteler hafif düzeyde gözlenmiştir. Her iki gurupta da toksik ölüm görülmemiştir.

Tablo 8:KRT Toksisite tablosu

	KRT	KRT+LMWH	P
Özefajit			
0-2	23 (%86)	30 (%94)	p>0.05
3-4	3 (%14)	2 (%6)	
Bulantı			
0-2	25 (%96)	29 (%91)	p>0.05
3-4	1 (%4)	3 (%9)	
Mukozit			
0-2	26 (%100)	32 (%100)	p>0.05
3-4	0	0	
Miyelosupresyon			
0-2	23 (%86)	31 (%97)	p>0.05
3-4	3 (%14)	1 (%3)	
Diyare			
0-2	26 (%100)	32 (%100)	p>0.05
3-4	0	0	
Alopesi			
0-2	26 (%100)	29 (%91)	p>0.05
3-4	0	3 (%9)	
Pnömoni			
0-2	26 (%100)	32 (%100)	p>0.05
3-4	0	0	
Dermatit			
0-2	26 (%100)	32 (%100)	p>0.05
3-4	0	0	
Toksik Ölüm	0	0	p>0.05

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, günümüzde kanser mortalitesinin ABD' de ve tüm dünyadaki en yaygın nedenidir. Son yıllarda onkoloji alanındaki gelişmelere rağmen halen insidans ve mortalite açısından ilk sıradaki yerini korumaktadır.(16) Yeni kanser olgularının % 15'ini ve tüm kanser ölümlerinin % 28'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (17). Yaklaşık 1 milyon kişinin her yıl tüm dünyada bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir.(18)

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80' i küçük hücreli-dışı histoloji oluşturmaktadır. (2) ve küçük hücreli-dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların 1/3'ü tanı anında lokal ileri hastalığa sahiptir (3). Lokal ileri KHDAK'li hastaların çoğu cerrahi rezeksiyon için uygun değildir ve genellikle kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirler (4)

İnoperabl lokal ileri KHDAK 'de eş zamanlı kemoradyoterapide taksanlar ve platin bileşikler sık kullanılan ajanlardır. Lokal ileri KHDAK tedavisinde eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasını değerlendiren birçok faz I ve II çalışma, sisplatin ve dosetaksel kombinasyonunun uygulanabilirliğini kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda objektif yanıt oranları %40 ile %90 arasında seyrederken tolerabilite kabul edilebilir düzeyde bildirilmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite olarak özofajit bildirilmiştir (71,72).

Taksanların radyosensitizan etkisinin altında yatan mekanizma, hücre siklusunun G2\M fazında yaptıkları duraklama yatmaktadır (63). İnsan akciğer kanseri (64) ve astrositom (80) hücre serileriyle yapılmış erken laboratuvar çalışmalarında ışıktan önce uygulanan paklitakselin radyosensitizan etki gösterdiği görülmüştür.

Platin bazlı bileşiklerin radyosensitizan yetenekleri ise ilk önce memeli olmayan sistemlerde gösterilmiştir (67). Bu daha sonra memeli modellerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (68). İyonize radyasyon ve platin bileşiklerinin kombinasyonu gözlenen artmış hücre ölümünün altında yatan mekanizma net bilinmemekle birlikte mevcut kanıt bunun potansiyel olarak letal hasar tamiri inhibisyonu (84) ve hipoksik tümör hücrelerinin radyosensitizasyonu (70) aracılığıyla olduğunu öngörmektedir.

Bizim çalışmamızda da eşzamanlı kemoradyoterapide yüksek etkinlik, radyosensitizan etki ve tolerabilitelerinin iyi olmasından dolayı dosetaksel ve sisplatin kombinasyonu kullanılmıştır. Dosetaksel 25 mg/m² ve sisplatin 25 mg/m² olmak üzere haftada bir toplam 5 hafta uygulanmıştır.

Radyoterapi açısından lokal ileri evre KHDAK'da standart olarak önerilen primer tümör dozu konvansiyonel fraksiyonlarla 6000 cGy ve üzeridir. Bu dozu belirleyen çalışma RTOG'un

73-01 çalışmasıdır (99). 65 Gy doz seviyesinde lokal patolojik başarısızlık oranı %83-85 olarak bildirilmiştir. Fletcher akciğer kanserinin sterilizasyonunda 80-100 Gy doz gerektiğini savunmaktadır. 70 Gy ve üzeri dozların kullanıldığı bazı çalışmalarda çok belirgin bir kazanım elde edilmemiştir. Dolayısıyla primer tümör dozunun yüksek tutulması öncelikli bir yaklaşım değildir. 6000 Gy RT'de uygulanacak en az doz olmasına karşın günlük doz 300 Gy'e çıkarılarak toplam 17 fraksiyonda 5100 Gy verilmesi 6000 Gy eşdeğer olmaktadır. Bu bakış açısıyla biz de çalışmamızda hastalara 60 Gy/ 30 Fr veya 51 Gy / 17 Fr dozlarında RT uyguladık.

Hemostatik sistem kanser biyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Preklinik çalışmalar hemostatik proteinler ile tümör hücrelerinin etkileştiğini ve bunun tümör yayılımında, anjiyogeneze ve metastazların şekillenmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Hayvan modellerinde hemostatik proteinlerdeki lezyon hedeflenip ona yönelik tedavi verildiğinde tümörün yayılması, büyümesi ve metastazların azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda klinik çalışmalar antikuagülan tedavi ile tümör biyolojisinin olumlu yönde değiştiğini göstermiştir.

Son zamanlarda yayınlanan makaleler ve yapılan metaanalizlerde kanserli hastaların yaşam süreleri üzerinde etkiler araştırılmıştır. Bu çalışmalar düşük molekül ağırlıklı heparinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı düşük oranda da kanamaya yol açtığını göstermiştir. Beraber değerlendirildiğinde sonuçlar göstermiştir ki antikuagülan tedavi kanser hastalarında sağ kalımı önemli ölçüde artırır. Ancak tedaviye antikuagülan eklenmesiyle sağ kalım üzerinde önemli olumlu etkinliği olmadığı saptanan çok sayıda çalışma da mevcuttur.

Yapılan iki klinik çalışma ile hemostatik sistemi etkileyebilecek ilaç kullanımının tümör biyolojisini değiştirebildiği ve sonuçları iyi yönde geliştirdiği kanıtlanmıştır. Birincisi temel amacı venöz trombozu olup tekrarlayan trombozu engellemek için çeşitli antikuagülan tedavi alan guruptur. Bu grupta antikuagülanların yaşam üzerine olan etkileri ikinci amaç durumunda kalmıştır. İkinci grup, birincil amacı antikuagülan tedavinin yaşam üzerine olan etkisini incelemektir. Çalışmaya kanseri olup trombozu olmayan hastalar alınmıştır. Her iki çalışma da trombozdan bağımsız olarak sonuçları iyileştirmiştir.

Tümör hücreleri doku faktörleri ve prokuagülan faktörler exprese ederek trombozu tetiklerler. Tümörler damar duvarları, lökositler ve trombositlerle etkileşip invaziv büyüme, yayılım ve metastazları oluştururlar(81). Venöz tromboliz kanserli hastalarda sık görülür ve tromboz kanserli hastalarda ölüme yol açar(82). Çoğu hastada hemostatik sistemin tutulduğunun kanıtları mevcuttur. D-dimer ve fibrinojen yıkım ürünlerinde artış olur, fibrinojen ve trombin oluşumu artar. Hayvan modellerinde hemostatik proteinlere yönelik hedef tedavilerle farelerde tümör yayılımı azalmıştır. Antikuagülan tedavi ile deneysel modellerde metastaz, anjiyogeneze ve tümör büyümesi azalmıştır(83).

Kanserli hastalarda venöz tromboemboli tedavisi için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Yapılan alt grup analizlerinde düşük molekül ağırlıklı heparinin yaşam üzerine iyi yönde etkisi görülmüştür. Prandoni ve ark. proksimal derin ven tromboz tedavisi için başlangıç tedavisi olarak 29 düşük molekül ağırlıklı heparin veya unfraksiyone heparin alan hastaları karşılaştırmıştır(84). Sonuçlar göstermiştir ki 6 aylık takip sonucunda unfraksiyone heparin alanlarda %44 (18'de 8) oranında ölüm gerçekleşmiştir. Oysa düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda %7 (15'te 1) oranında ölüm gerçekleşmiştir. Bunun benzeri çok sayıda çalışma semptomatik venöz tromboemboli için başlangıç tedavisi olarak unfraksiyone heparin alanlarla, düşük molekül ağırlıklı heparin alan hastalar karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda sağ kalımın anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Örneğin Hettiarachchi ve arkadaşları derin ven trombozu için başlangıç tedavisi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarla başlangıç tedavisi olarak unfraksiyone heparin alan hastaları karşılaştırmıştır(85). 3581 hastanın 629'u (%17,6) kanserli hastalardı. 3 aylık takiplerde düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda 46 hasta, unfraksiyone heparin alanlarda 71 hasta ölmüştür(odds ratio 0,61;%95 CI,0,40'to 0,93). Düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur. Gözlenen ölüm sebepleri kanama veya tromboza bağlanmamıştır. Tüm bu çalışmalarda hem düşük molekül ağırlıklı heparin hem de unfraksiyone heparin 5 veya 10 gün gibi kısa süre için verilmiştir. Uzun periyotta her iki kolda da Kvitamini antagonistleri verilmiştir. Kanserli hastalarda kısa süreli düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının hastalar üzerinde olumlu sonuç vermesini anlamak güç olmuştur. Yapılan çalışmalardan hiçbiri düşük molekül ağırlıklı heparinin yaşam süresi üzerinde spesifik etkisini belirleyememiştir.

Son zamanlarda CLOT (Comparison Of Low Moleküler Weight Heparin Versus Oral Antikuagülant Terapy For-Long Term Antikugulation For Patiens With Venous Thromboembolism) tarafından yapılan bir çalışmada kanserli hastalarda venöz tromboemboli için 6 ay süreyle düşük molekül ağırlıklı heparin (deltaparin) tedavisi alan hastalarla önce kısa süreli düşük molekül ağırlıklı heparin (deltaparin) verilip daha sonra oral K vitamini antagonistleri ile 6 ay tedavi verilen iki grup karşılaştırılmıştır(89). Çalışmada primer sonlanım noktası tekrarlayan tromboemboli idi. Yapılan analizlerde 12 aylık tüm mortalite sebepleri açısından her iki grup karşılaştırılmıştır. 452 metastatik hasta arasında sağ kalım açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bununla beraber 150 hasta gibi küçük bir grupta metastazı olmayan hastalarda 12 aylık süre boyunca deltaparin alan grupta sağ kalım %20 bulunurken oral antikuagülan alanlarda %36 bulunmuştur (p=0,03). Yaşam süresinin uzaması ile ilgili bu faydanın metastazların olmamasına ve deltaparin kullanımına bağlı

olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışma farklı türde akciğer kanserli hastaları içeriyordu ve az sayıda metastatik olamayan hasta vardı. Ancak kanserli hastalarda venöz tromboemboli için düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda unfraksiyone heparin alan hastalara göre sağ kalım daha fazla olmuştur. Farklılık tromboz veya kanamaya bağlı değildir.

Birkaç randomize kontrollü çalışma trombozdan bağımsız olarak antikuagülan tedavinin sağ kalım üzerine etkisinin olup olmadığını amaçlamıştır. En büyük sayı small cell ca'lı hastalardır. İlk bildirilen çalışma Zacharski ve arkadaşları tarafından akciğer, kolon, baş boyun ve prostat kanserli hastalar üzerine olmuştur(86). Hastalar ya sadece standart tedavi veya tedaviye ilave olarak ortalama 26 hafta warfarin verilen kişilerdi. Tüm yaşam süresi açısından iki grupta arasında fark bulunmadı. Ancak small cell ca'lı 50 hastada hastalığın progresyonu açısından sağ kalım açısından önemli gelişmeler saptandı.

Takip eden çalışma, rastgele seçilen 328 small cell ca'lı hastayı kapsayan warfarin ile veya warfarinsiz tedavi alan hastaları kapsamaktaydı(89). Tam yada parsiyel yanıtla warfarin alan hastalarda istatistiksel olarak önemli gelişme saptandı ve warfarinin sağ kalımı önemli ölçüde iyileştirdiği saptandı. Lebeau ve ark. 277 small cell ca'lı hastayı içeren çok merkezli yaptıkları bir çalışmada rastgele seçilen sadece kemoterapi veya kemoterapi ile beraber düşük molekül ağırlıklı heparin alan hastaların 5 haftalık tedavi sonuçlarını bildirmişler(90). Heparin alan grupta daha iyi yanıt oranları (%23'e karşın %37, $p=0,01$), daha iyi ortalama yaşam süresi (261 'ye karşın 317 gün, $p=0,01$) ve daha iyi yaşam oranları (1,2 yıla karşın 3 yıl) elde edilmiştir. Alt grupta analizlerinde yaygınlığı daha az olan hastalıkta daha çok fayda elde edilmiştir.

Daha sonra yapılan bir çalışmada 347 sınırlı evreli small cell ca'lı hastalarda warfarinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yanıt oranları ,yaşam süresi, hastalıksız sağkalım ve relaps açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır(91).

En son Altınbaş ve ark. tarafından 18 haftalık sadece kemoterapi ya da kemoterapi ile beraber deltaparin alan small cell ca'lı rastgele seçilen 84 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır(92). Ortalama progresyonsuz sağ kalım sadece kemoterapi alanlarda 6 ay, kemoterapiye ilaveten deltaparin alanlarda 10 ay olmuştur ($p=0,01$). Hem sınırlı hem yaygın hastalıkta sağ kalımda iyileşme olmuştur. Özetle akciğer small cell ca'lı hastaların tedavisinde tedaviye antikuagülan eklenmesinin sonuçları iyileştirdiği ve sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir. Ancak bununla beraber çalışmaların küçük çaplı olması, bazı olumsuz sonuçların olması, eş zamanlı en uygun kemoterapi ile yapılan çalışmaların olmaması ve ölümcül olayların kanama veya trombozla ilişkisinin olup olmadığı ile ilgili bilgilerin olmaması gibi problemler mevcuttur.

Düşük molekül ağırlıklı heparinin karışık kanser hastaları üzerindeki sonuçlarıyla ilgili birkaç çalışma bildirilmiştir. Kakkar ve ark. ileri evre birkaç tip maligniteyi içeren 385 hastada randomize kontrollü çalışma yapmışlardır(93). 1 yıl boyunca standart tedaviye ilave olarak günlük deltaparin veya plasebo verilen hastaları değerlendirmişler. 1,2 ve 3 yıllık sağ kalım açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Ancak alt grup analizlerinde tedavi için hastalar seçildikten 17 ay sonraki değerlendirmede 102 hasta hayattaydı ve daha iyi prognoza sahiptiler. Bu alt grup çalışmaya alındıktan sonra tahminen 2 veya 3 yıl gibi sağ kalımları olmuştur ve bu hastaların deltaparin aldığı gözlemlendi. Bu sonuç, sonuçlar tartışılırken dikkat çekebilir. Çünkü bu sonuç spesifik gruplara ayırma öncesine ait değildir sadece alt grup bir çalışmadır. Diğer bildirilen çalışmalarda tutarlı olarak en iyi sonuçlar daha az ilerlemiş hastalıklı kişilerde olmuştur.

Klerk ve ark. lokal ileri veya metastatik solid tümörlerde 6 haftalık nadroparin ya da plasebo alanları içeren bir çalışma yapmışlardır(94). Nadroparin alan 148 ve plasebo alan 154 hastayı toplam 1 yıl takip etmişler Takip boyunca mortalite için risk oranını 0,75 (0,95 CI, 0,59'dan 0,96'ya kadar) olarak bulmuşlar. Ortalama yaşam süresi nadroparin alanlarda 8 ay, plasebo grubunda 6,6 ay olarak bulunmuş. Kanama komplikasyonu açısından fark bulunmamış ($p = 0,021$).

Sideras ve ark. meme, kolon, akciğer ve prostat kanserli 141 hastayı içeren ya sadece standart kemoterapi alan ya da ilave olarak deltaparin alan hastaları incelemişler.(95) Çalışmaya sadece ileri hastalığa sahip hastalar alınmıştı. Çalışma sonunda iki grup arasındaki sonuçlar açısından fark gözlenmedi. Bu iki çalışma sonuçları ve CLOT çalışması alt grup analizlerine göre düşük molekül ağırlıklı heparinin ilerlemiş hastalıkta sonuçları iyileştirmede ancak metastatik olmayan hastalarda fayda sağladığı gözlemlendi.

Son zamanlarda kanserli hastalar üzerinde antikoagülan tedavinin etkilerini araştıran birkaç yayın ve metaanaliz yapılmıştır. Akl ve ark. kanserli hastalarda unfraksiyone heparin , düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinuxun sağ kalım üzerindeki etkisini ve güvenilirliğini içeren randomize kontrollü çalışmalar yapmışlardır(96). Bu çalışma 5 randomize kontrollü çalışmayı içermekteydi. Bu çalışmalardan 4 tanesi düşük molekül ağırlıklı heparin ile bir tanesi unfraksiyone heparin ile yapılmıştır. Heparin tedavisinin klinik ve istatistiksel olarak sağ kalım üzerinde faydalı olduğu bulunmuştur (risk oranı, 0,77;%95 CI, 0,65'ten 0,91'e kadar). Alt gruplar incelendiğinde sağ kalım açısından en iyi sonuçlar small cell ca'da bulunmuştur (risk oranı,0,56;%95 CI,0,38'den 0,83'e kadar) . Yaygın small cell ca'da veya ilerlemiş kanserlerde fayda açısından bir fark bulunmamıştır(97).

Randomize beş kontrollü çalışmada warfarin ve plasebo alan hastalarla plasebo dahil hiçbir antikuagülan almayan hastalar karşılaştırılmıştır. 6 ay, 1yıl, 2yıl ve 5 yıl boyunca gözlenen hastalarda warfarinin mortalite üzerine önemli bir etkisi görülmemiştir. Alt gurup analizlerinde warfarin small cell ca'lı hastalarda altı aylık mortaliteyi azaltırken (göreceli risk,0,69;%95 CI,0,50'den 0,96'ya kadar) bir yıllık mortalite üzerinde etkisi olmamıştır. Diğer kanser tiplerinde mortaliteyi azalttığına dair kanıt bulunmamıştır.

American Society Of Clinical Oncology (ASCO) Venöz Tromboemboli Gurubuna bağlı Kuderer ve ark. kanseri olup venöz trombozu olmayan hastalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından düşük molekül ağırlıklı heparin ve warfarin kullanımının sağ kalım üzerine etkileri ve kanama komplikasyonu açısından değerlendiren sistemik bir çalışma ve metaanaliz yapmışlardır(98). Bu çalışma geniş sistemik literatür çalışması şeklinde ve kontrollü randomize yapılmış olup 2006'nın sonlarında tamamlanmıştır. 11 çalışmada antikuagülan tedavi mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır. 1 yıllık rölatif risk 0,95 (%95 CI, 0,85 to 0,97; p=0,003) olmuş. Düşük molekül ağırlıklı heparinle warfarin karşılaştırıldığında önemli olmayan rölatif risk 0,88 (%95 CI,0,79 to 0,98; p = 0,015) idi ve mutlak risk farkı %8 ile düşük molekül ağırlıklı heparin lehine olmuş. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımında warfarin kullanımına göre daha düşük kanama epizotları görülmüştür. Ölümcül kanamalar nadir olmuştur.

Antikuagülan tedavinin kanser hastalarındaki sonuçları açısından yapılan çalışmalarda çok sayıda kısıtlamalar mevcuttu. Trombozu olan kanserli hastalarda başlangıçta kısa süreli düşük molekül ağırlıklı heparin kullananlarda unfraksiyone heparin kullananlara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bununla beraber çoğu alt gurup analizi kanseri olmayan hastaları içeriyordu. Tüm bu çalışmalarda primer sonlanım noktası tekrarlayan trombozlardı. Bu nedenle sağ kalım çalışmaları tam olarak doğru biçimde yapılamadı. Ayrıca çalışmalar çok küçük çaplı olduğundan sağ kalım üzerindeki sonuçlar tam olarak belirlenemedi. Daha önce metodolojik olarak yapılan çalışmalar ciddi eksiklikler içeriyordu ve hastalar modern kanser tedavisi kullanmamışlardı. Çalışmalardan çoğu oldukça küçük çaplı idi. Bazı çalışmalarda değişik türden kanserli hastalar vardı. Antikuagülan tedavinin etkileri farklı görünüyordu. Karışık çalışmalarda sonuçlar şaşırtıcı idi. Alt gurup analizlerinde spesifik kanserlerde kısıtlamalardan dolayı anlamlı sonuçlar çıkarılamadı. Bazı çalışmalar daha az yaygın hastalıkta antikugülan tedavinin etkinliğinin daha çok olduğunu göstermiştir. Bununla beraber antikuagülan tedavinin erken evre kanserlerle ilgili geniş ve yeterli çalışmalar yoktur.

Bu kısıtlamalara rağmen sağ kalım üzerinde antikuagülan tedavinin yararlı sonuçları olduğu ileri sürülmüştür. Fare modellerinde hemostatik değişiklikler kanserli hücreler ile

hemostatik sistemin etkileştiğini göstermiştir. Birbirinden ayrı klinik deneyler sıklıkla çok küçük olduğundan antikuagülan tedavinin sağ kalım üzerine etkisini açıklamak zor olmuştur. Ancak buna rağmen genel eğilim iyi yönde etkileştirilmiştir. Metaanalizler birleştirildiğinde antikuagülanların yararları inandırıcıdır ve oldukça fazladır. Tüm kanıtlar antikuagülan tedavinin sağ kalım üzerinde olumlu etkileri olduğu yönündedir ama deneysel çalışmalar rutin antikuagülan kullanımını çok az oranda önermektedirler. Bu nedenle kesin , yeterli ve yüksek kaliteli randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Biz de bu çalışmamızda unrezekektabl lokal ileri evre KHDAK'de eşzamanlı kemoradyoterapiye düşük molekül ağırlıklı heparin ekleyerek LMWH'ın tedavi yanıtı, klinik yanıt ve sağ kalım üzerindeki etkilerini araştırdık.

Çalışmada hastaları iki gruba ayırdık. 1.gruba sadece eşzamanlı kemoradyoterapi verdik. 2.gruba ise eşzamanlı kemoradyoterapiye LMWH olarak enoxaparine 0,4 ü/gün eşzamanlı kemoradyoterapi süresince verdik.

Çalışma sonunda eşzaanl kemoradyoterapiye LMWH eklenen kolda tedavi yanıtı ve klinik yanıtta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını saptadık.

Sağkalım analizlerinde ise gerek genel sağkalım gerek se hastalıksız sağkalımda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak medyan genel sağkalım 2. Grupta 1. Gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

Eşzamanlı kemoradyoterapiye bağlı hematolojik ve non hematolojik yan etkiler genel olarak tolere edilebilir düzeyde olmuştur. Düşük molekül ağırlıklı heparinin yan etkisi olarak ise sadece 1 hastada kanama görülmüştür.

SONUÇ

Bu çalışma sonunda lokal ileri KHDAK'de haftalık eş zamanlı KRT'ye LMWH eklenmesinin tedavi yanıtını ve hastalıksız sağkalıma ek bir katkısını saptayamadık. Genel sağkalım üzerine olumlu etkisi olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca heparin eklenmesinin toksisite üzerine olumsuz bir etkisi de görülmedi. LMWH eklenen hastaların tümü daha kötü prognozlu olan evre IIIB olmasına rağmen ayrıca bu grupta uygulanan radyoterapi doz ve fraksiyonu daha düşük olmasına rağmen tedavi ile her iki grupta benzer sonuçlar alınmıştır. Dolayısıyla LMWH'nin olumlu katkısı olabilir Ancak bunun daha geniş hasta katılımının olduğu prospektif randomize çalışma ile desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKÇA

1. Rostmus PE: Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA The McGraw-Hill Companies 1998, 1706-25
2. Detterbeck FC. Diagnosis and treatment of lung cancer, in An Evidence-Based Guide for the Practicing Physician. Phyladelphia, PA, WB Saunders, 2000.
3. Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, et al. New aspects in the staging of lung cancer: Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. Cancer 1992; 70:1102-1110.
4. Govindan R. Management of patients with non-small cell lung cancer and poor performance status. Curr Treat Options Oncol, 2003; 4:55-59.
5. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al: Improved survival in stage III NSCLC: Seven year follow-up of CALGB 8433 trial. J Natl Cancer Inst 88:1210-1215, 1996.
6. Chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer-a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Cooperative Group. BMJ 311:899-909, 1995
7. Mauer AM, Masters GA, Haraf DJ, et al. A phase I study of docetaxel with concomitant thoracic radiation therapy. J Clin Oncol 1998; 16:159-64
8. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2000;27:145-157.
9. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003;21:3016-3024.
10. Lubin JH, Richter BS, Blot WJ. Lung cancer risk with cigar and pipe use. J Natl Cancer Inst 1984; 73:377.
11. Kim ES, Khuri FR. Docetaxel and radiation as combined-modality therapy. Oncology 2002; 16(suppl):97-105.
12. Aamdadl S, Lauvvang G, Owre K, et al. A phase I/II study of docetaxel (Taxotere) combined with concurrent radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2000;29:100. Abstract 327.

13. Mudad R, Ramsey M, Kovitz K, et al. Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: a dose-finding study. *Lung Cancer* 2003;39:173-177.
14. Suzuki R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A phase ii trial of concurrent radiochemotherapy with carboplatin (CBDCA) and weekly docetaxel (TXT) in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;13:156. Abstract 7174.
15. Levine MN, Kakkar AK, eds. Cancer and thrombosis. In: Colman RW, Clowes AW, George JN, et al., *Hemostasis and Thrombosis :Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Lippincott, 2006
16. Emami B, Graham MV, Lung. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd edition, Philadelphia, JB. Lippincott-Raven 1998: 1181-1220.
17. Holmes EC, Livingstone R, Turisi A. Neoplasia of the thorax. In Holland JF, Frei E, Bast RC, eds. *Cancer Medicine*, Philadelphia, Lea and Febigen 1993: 1285.
18. Carney DN. Lung cancer: time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002; 346:126-127
19. Faye MJ, Katherine MWP. Non-small cell lung cancer. In Hagop MK, Robert AW, Charles AK editors: *MD Anderson Manual of medical oncology*, Texas, 2006, McGraw-Hill.
20. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:1006-130
21. 1993-1994, *Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi*. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, 1997, Yayın No: 582, Ankara.
22. States S, Got U. A report of the Surgeon General: The health benefits of smoking cessation. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1990.
23. 9. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1992.
24. Bach PB, Kattan MW, Thorngquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:470-478.
25. Garfinkel L, Silverberg E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. *CA Cancer J Clin* 1991;41:137-145.
26. Rostmus PE. Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA The McGraw-Hill Companies 1998, 1706-25.

27. Cohen MH. Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In Straus MJ, editor: Lung cancer clinical diagnosis and treatment, New York, 1977, Grune & Stratton.
28. Komaki R. Preoperative radiation therapy for superior sulcus lesions, *Chest Surg Clin North Am* 1:13-35, 1991.
29. Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor, *JAMA* 99: 17, 1932.
30. Hall TC, editor: Paraneoplastic syndromes, *Ann N Y Acad Sci* 230:367-377, 1974.
31. Garland L, Beier R, Coulson W. The apparent sites of origin of carcinomas of the lung. *Radiology* 1962;78:1-11.
32. Sagel SS, Aronberg DJ. Thoracic anatomy and mediastinum. In: Lee JKT, Sagel SS and Stanley RB, eds. *Computed body tomography*. New York: Raven Press, 1983:55.
33. Sagel SS. Special procedures in chest radiology. In: Sagel SS, ed. *Saunders monographs in clinical radiology*, vol. 8. Philadelphia: WB Saunders, 1976.
34. Farrell MA, McAdams HP, Hemdon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000;215:886-890.
35. Vanuytsel U, Vansteenkiste JF, Stroobants SO, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDO-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:317-324.
36. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999;23:105-114.
37. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer: *Chest* 1997;111:1710-1717.
38. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung carcinoma. *Am J Radiol* 1974;120: 130.
39. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000;18:106-115.
40. Stanley KS. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
41. Feld F, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11 Suppl 3:S19-23.
42. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-2989.

43. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1472-1478
44. Savic S, Tania C, Grilli B, et al. Comprehensive epidermal growth factor gene analysis from cytological specimens of non-small cell lung cancers. *BJCancer* 2008; 98: 154-60
45. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5240-5247.
46. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *NEJM* 2006; 355: 983–991.
47. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4731–4737.
48. Aydıner A, Topuz E, Akciğer Kanseri Tanı – Tedavi – Takip İstanbul Konsensüsü 2006 ; 978-975-420-567-1
49. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4146–4152.
50. Gervais R, Ducolone A, Lechevalier T, et al. Conventional radiation (RT) with daily carboplatin (Cb) compared to RT alone after induction chemotherapy (ICT) vinorelbine (Vr)-cisplatin (P): final results of a randomized phase III trial in stage III unresectable non small cell lung (NSCLC) cancer: study CRG/BMS/NPC/96 of the French Lung Cancer Study Group FNCLCC and IFCT (Abstract). *J Clin Oncol* 2005;23:7016.
51. Choy H, Curran WJ, Scott CB, et al. Preliminary report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomized phase II study of three chemo-radiation regimens with paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC) [Abstract 1160]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:291a, 2002.
52. DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21:2004 –2010.
53. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin,/etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest

- Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454–3460.
54. Hanna N, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) HOG LUN01-24/USO-023. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25.
 55. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Phase II trial of combination chemotherapy and irradiation in non-small- cell lung cancer, Radiation Therapy Oncology Group 88-04. *Am J Clin Oncol* 1992; 15(2):163-7.
 56. 138. Vergnenegre A, Daniel C, Lena H, et al. A phase II of induction chemotherapy (platin-vinorelbine,P-V) followed by weekly docetaxel (D) with concurrent chest radiation (RT) in locally advanced NSCLC (GFPC* 2000-01 study) [abstract 1271]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:318.
 57. 139. Kawahara M, Hosoe S, Fukuoka M, et al. A phase II study of induction chemotherapy (IND CT) with CPT-II and cisplatin followed by thoracic radiotherapy (TRT) combined with weekly CPT 11 in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC):final results of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) protocol 9706 *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21 :316. .
 58. Pujol JL, Lafontaine T, Quantin X, et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin followed by concomitant thoracic radiotherapy and continuous cisplatin infusion in stage IIIb non-small cell lung cancer. *Chest* 1999; 115(1): 144- 50
 59. Vokes EE, Herndon II JE, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage mB non-small-cell lung cancer: CALGB study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4191-8.
 60. Vokes EE, Herndon JE II, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698–1704.
 61. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Chappell R, Fowler J. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:23–33.
 62. Denis JN, Correa A, Greene AE et al. An improved synthesis of the Taxol side chain and of RP56976. *J Org Chem* 1990; 55: 1957-1959.

63. Hall EJ. Radiobiology for the radiobiologist, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.
64. Choy H. Investigation of Taxol as potential radiation sensitizer. *Cancer* 1993;71:3774-3778.
65. 162. Tishler RB, et al. Taxol sensitizes human astrocytoma cells to radiation. *Cancer Res* 1992;52:3495-3497.
66. Howle JA, Gale GR. Cis-dichlorodiammineplatinum (II): persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. *Biochem Pharmacol* 1970;19:2757-2762.
67. Richmond RC, Powers EL, et al. Radiation sensitization of bacterial spores by cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Radiat Res* 1976;68:251.
68. Szumiel I, Niah AHW, et al. The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on Chinese hamster ovary cells in vitro. *Br J Cancer* 1976;33:450.
69. Carde P, Laval F, et al. Effect of cis-dichlorodiammine platinum II and x-rays on mammalian cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:929-933.
70. 177. Stratford IJ, Williamson C, Adams GE, et al. Combination studies with misonidazole and a cis-platinum complex: cytotoxicity and radiosensitization in vitro. *Br J Cancer* 1980;41:517-522.
71. Mudad R, Ramsey M, Kovitz K, et al. Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: a dose-finding study. *Lung Cancer* 2003;39:173
72. Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, et al. A phase I/II study of docetaxel (TXT) and cisplatin (CDDP) with concurrent thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 108a. Abstract 1988.
73. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase II study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2692-9.
74. 134. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410 [abstract 2499]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621.

75. Sequist LV, Lynch TJ. EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer an evolving story. *Annu Rev Med* 2008;59:429–442.
76. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebocontrolled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCICCTG) trial (Abstract). *J Clin Oncol* 2004;22:622-b.
77. Bonner JA, Buchsbaum DJ, Russo SM, et al. Anti-EGFR-mediated radiosensitization as a result of augmented EGFR expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:2–10.
78. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567–578.
79. Ready N, Janne P, Herndon J, et al. Chemoradiotherapy (CRT) and gefitinib (G) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB stratified phase II trial (Abstract). 2006;24:7046.
80. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Updated analysis of SWOG 0023: a randomized phase III trial of gefitinib versus placebo maintenance after definitive chemoradiation followed by docetaxel in patients with locally advanced stage III non-small cell lung cancer (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):A-7513, 388s.
81. Levine MN, Kakkar AK, eds. Cancer and thrombosis. In: Colman RW, Clowes AW, George JN, et al., eds Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice .5th ed. Lippincott. 2006.
82. White RW: The burden of cancer-associated venous thromboembolism and its impact on cancer survival. In: Khorana AA, ed. Cancer –Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment. Informa, 2008:115-129
83. Palumbo JS, Degen JL. Genetic analysis of hemostatic factors and cancer. In: Khorana AA, ed. Cancer-Associated Thrombosis, New Findings in Translational Science, Prevention, and treatment. Informa, 2008: 51-63
84. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight-heparin with intravenous standard heparin in proximal deep- vein thrombosis. *Lancet*. 1992;339:441-445

85. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis. The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost.* 1999;82: 947-952
86. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck and prostate: final report of VA Cooperative Study. 75. *Cancer.* 1984;7: 2046-2052
87. National Cancer Institute. Common toxicity criteria (Version 2), Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, USA: Bethesda, 1999.
88. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight-heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23: 2123-2129
89. Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH, et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group b. *J Clin Oncol.* 1989;7: 993-1002
90. Lebeau B, Chastang C, Brechot CM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small-cell lung cancer: "Petites Cellules" Group. *Cancer.* 1994;74: 38-45
91. Maurer LH, Herndon JE, 2nd, Hollis DR, et al. A randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited stage small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 1997;15: 3378-3387
92. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight-heparin in small-cell lung cancer. *J Thromb haemost.* 2004;2: 1266-1271
93. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FRAGMIN) *J Clin Oncol.* 2004;22:1944-1948
94. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23: 2130-2135
95. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, et al. Low-molecular-weight-heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Oncol Proc.* 2006;81: 758-767
96. Akl EA, Barba M, Kamath G, et al. Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation (review). *The Cochrane Library.* 2008

97. Akl EA, KG, Kim SY, et al. Oral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer (review). The Cochrane Library. 2008.
98. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer*. 2007;110: 1149-1161
99. Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. *Cancer* 1980;45:2744-2753