

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

**ALTMİŞBEŞ YAŞ ÜSTÜ KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ
AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ MODALİTELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özge KESKİN

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2013

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

**ALTMİŞBEŞ YAŞ ÜSTÜ KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ
AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ MODALİTELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özge KESKİN

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. S. Ayşe KARS
Prof. Dr. F. Alev TÜRKER

ANKARA
2013

ÖZET

Keskin Ö. Altmışbeş yaş üstü küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi modalitelerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013

Bu analizde, 65 yaş üstü küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı olan hastaların aldıkları tedavilerin bu tedavilerle elde edilen yanıtların ve sağkalım verilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

2001-2012 Yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Ünitesi'nde KHDAK tanısıyla takip ve tedavi edilen 65 yaş üstü hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi.

Analiz için yeterli verisi olan 151 hasta, merkezimizde KHDAK tanısı ile takip edilen 65 yaş üstü hastaların %33.11'ini oluşturmaktaydı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 70.19 ± 4.93 idi. Charlson komorbidite indeksleri, komorbid hastalıkları ve ikinci maligniteleri temel alınarak hesaplandı. Hastaların Charlson komorbidite indeksleri 2 ile 7 arasında değişiyordu. Hastaların tanı anındaki yaşı ile komorbidite indekslerinde gözlenen artış arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). En sık gözlenen histoloji adenokanser idi (%57.6). Tüm grup içinde 28 hastaya (%18.7) küratif cerrahi tedavi uygulanmıştı ve 11 hasta adjuvan tedavi almamıştı: 8 hastanın evre IA hastalığı olması nedeniyle, 3 hastaya ise komorbiditeleri ve performans durumlarının uygun olmaması nedeniyle adjuvan tedavi verilememişti. Adjuvan tedavi alan grupta (17 hasta), progresyonsuz sağkalım (PFS) 32 hafta (SD:2.9; %95GA: 26.2-37.8 hafta), genel sağkalım 74.5+ ay olarak bulundu.

Lokal ileri grupta (evre III) 19 hasta vardı. Bu hastaların 11'ine (%57.9) radyoterapi uygulanmıştı. İki hasta radyoterapiyi kemoterapiden sonra adjuvan olarak almış, 9 hasta (%47.3) 1. basamak tedavi olarak radyoterapi almıştı. Altı

hastaya eş zamanlı kemo-radyoterapi uygulanmıştı. Konkomitan tedavi uygulanan hastaların 3'ü platin temelli kombinasyon, 3'ü tek ajan platin ile radyoterapi almıştı. Bu grupta 3 hasta sadece radyoterapi almıştı.

Metastatik hastalığı olan grupta, birinci basamak tedavi uygulamasında en sık kullanılan rejim paklitaksel-platin kombinasyonu (%43.8) idi. Birinci basamak kemoterapi alan hasta grubunda, progresyona kadar geçen süre (TTP) 66 hafta (SD:19.1; %95GA: 28.6-103.4 hafta) (monoterapi kolunda 16 hafta, kombinasyon kolunda 70+ hafta) olarak bulundu. İki tedavi kolu arasında gözlenen fark anlamlı idi ($p=0.038$). Fakat bu fark genel sağkalıma yansımıyordu (kombinasyon tedavisinde 28 ay, monoterapide 34.5+ ay) ($p=0.86$). İkinci (%77.6) ve üçüncü (%62.5) basamak tedavide monoterapi daha fazla oranda kullanılmıştı. Monoterapi kolunda olan hastalar daha fazla oranda 2., 3. ve 4. basamak tedavi almışlardı.

Genel sağkalımı etkileyen tek faktör performans skoru (PS) olarak bulundu. PS 0 ve 1 olan hastalarda ortalama 92.44+ hafta genel sağkalım elde edilirken, 2 ve 3 olan hastalarda ise 13.17+ hafta idi ($p<0.05$).

Sonuç olarak, geriatrik yaş grubunda tedavi planı yapılırken hastanın yaşı tek başına etken olmamalıdır. Hastanın performansı, komorbid hastalıkları da göz önünde bulundurularak bir karar verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: küçük hücreli dışı, akciğer kanseri, geriatri, komorbidite indeksi

ABSTRACT

This is a retrospective analysis of patients older than 65 years, who were treated and followed-up for non small cell lung cancer (NSCLC) between 2001-2012 at Medical Oncology Unit of Hacettepe University Medical School. We aimed to evaluate the response rates and survival data of the patients from file records.

The files of 151 patients were suitable for analysis and they represented 33.11% of all non small cell lung cancer cases older than 65 years who were followed up at our center. The mean age of the patients was calculated as 70.19 ± 4.93 . Charlson comorbidity index was calculated taking into consideration the comorbid diseases and second malignancies of the patients. Charlson comorbidity index ranged between 2 and 7. The comorbidity indices showed a parallel rise with increasing age at diagnosis ($p < 0.05$). The most common histology was adenocarcinoma (57.6%). Twenty-eight patients (18.7%) had undergone curative surgery and eleven of these cases had not received adjuvant treatment. The reasons for not delivering adjuvant therapy to these patients were, stage IA disease in 8 patients, comorbidities and poor performance status in 3 patients. Progression-free survival and overall survival of the remaining patients who received adjuvant therapy were 32 weeks (SD:2.9; 95% CI: 26.2-37.8 weeks) and 74.5+ months, respectively.

Eleven (57.9%) of 19 patients with locally advanced disease had received radiotherapy. Two patients received adjuvant radiotherapy following chemotherapy and 6 of the remaining 9 patients were treated with concurrent chemoradiotherapy. These cases received platinum-based combination therapy. Three patients were treated with radiotherapy alone, in the first-line setting.

Among patients with metastatic disease, paclitaxel-platinum combination (43.8%) was the most commonly used first- line regimen. In this group, time to progression was 66 weeks (SD:19.1; 95% CI: 28.6-103.4 weeks) (median 16 weeks and 70+ weeks in monotherapy and combination arms, respectively). The

difference between the treatment groups was statistically significant ($p=0.038$). However, this difference did not have an impact on the overall survival (median 28 months and 34.5+ months in combination and monotherapy arm, respectively) ($p=0.86$). Single agent therapy was more frequently used in the second (77.6%) and the third- line (62.5%) treatments. Patients in the monotherapy arm more frequently received 2nd, 3rd and 4th line treatment compared to the combination arm.

Karnofsky Performance Status (KPS) was found to be the only determinant to effect overall survival. Overall survival was 92.44+ weeks in patients with performance status of 0 and 1, whereas 13.17+ weeks in patients with performance status of 2 and 3 ($p<0.05$).

In conclusion, age should not be the only factor to be taken into account when planning the treatment of geriatric patients, but performance status and comorbidities should be considered as well.

Key words: non-small cell, lung cancer, geriatrics, comorbidity index

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. ETYOLOJİ	3
2.2.1. Sigara	3
2.2.2. Diyet	4
2.2.3. Genetik Predispozisyon	4
2.2.4. Diğer Akciğer Hastalıkları.....	5
2.2.5. Çevresel Maruziyet.....	5
2.3. KORUNMA VE TARAMA	6
2.4. PATOLOJİ.....	6
2.5. KLİNİK.....	8
2.6. TANI.....	11
2.6.1. Radyoloji.....	11
2.6.2. İnvaziv Yöntemler	12
2.6.2.1. Balgam sitolojisi	13
2.6.2.2. Fiberoptik bronkoskopi.....	13
2.6.2.3. Transtorasik iğne aspirasyonu	13
2.6.2.4. Torasentez.....	14
2.6.2.5. Torakoskopi	14
2.6.2.6. Kapalı plevral biyopsi.....	14
2.6.2.7. Mediastinoskopi.....	14
2.7. EVRELEME	15
2.8. TEDAVİ	17
2.8.1. Evre IA ve IB Hastalıkta Tedavi	17

2.8.2. Evre IIA ve IIB Hastalıkta Tedavi.....	19
2.8.3. Evre IIIA Hastalıkta Tedavi.....	20
2.8.4. Evre III B- IV Hastalıkta Tedavi	21
2.8.5. Yaşlı Hastalarda Tedavi.....	21
3. YÖNTEM	23
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. KLİNİK ÖZELLİKLER	26
4.2. TANISAL ÖZELLİKLER.....	28
4.3. UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	31
4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ	38
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER	68
EK – 1. ETİK KURUL ONAYI	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
SD	: Standart deviasyon
GA	: Güven aralığı
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PS	: Performans skoru
TTP	: Progresyona kadar geçen süre
UICC	: Union of International Cancer Control
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
PTH	: Paratiroid hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
FSH	: Follikül stimule edici hormon
LH	: Luteinizan hormon
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
GGT	: Gama-glutamil transferaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MR	: Magnetik rezonans
PET	: Pozitron emisyon tomografi
USG	: Ultrasonografi
VATS	: Video yardımcı torakoskopi

EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
TNM	: Primer tümör, bölgesel lenf bezi, uzak metastazı
NCI	: National Cancer Institute
CALGB	: The Cancer and Leukemia Group B
RO	: Risk oranı
LACE	: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation
IALT	: International Lung Adjuvant Trial
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
GS	: Genel sağkalım
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
ELVIS	: The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group
MILES	: Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	LACE metaanalizinde evrelere göre risk oranları	18
Şekil 2.	Tanı anında yaş ile Charlson komorbidite indeksi arasındaki ilişki.....	27
Şekil 3.	Birinci basamak tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre	34
Şekil 4.	İkinci basamak tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre	37
Şekil 5.	Performans durumunun sağkalıma etkisi	39
Şekil 6.	Tanı anındaki evrelere göre genel sağkalım.....	40
Şekil 7.	Tanı anındaki yaş gruplarına göre genel sağkalım	41
Şekil 8.	Tümör biyolojisinin yaşa bağlı değişimi	50

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Akciğer kanserinde genetik predispozisyon yaratan durumlar	5
Tablo 2.	Akciğer Kanserinin DSÖ Histolojik Sınıflaması.....	7
Tablo 3.	Akciğer Kanserinde Sık Görülen Belirti ve Bulgular	8
Tablo 4.	En sık görülen semptom ve bulgular ve sıklıkları	9
Tablo 5.	En sık görülen metastaz bölgeleri ve sıklıkları	9
Tablo 6.	Akciğer Kanserinde Görülen Paraneoplastik Sendromlar	10
Tablo 7.	KHDAK’de TNM sınıflaması	16
Tablo 8.	KHDAK’de TNM sınıflamasına göre evreleme	17
Tablo 9.	Adjuvan Kemoterapi Çalışmaları	19
Tablo 10.	ECOG performans skalası	24
Tablo 11.	Recist kriterleri v1.1	24
Tablo 12.	Hastaların demografik özellikleri	28
Tablo 13.	Hastaların tanısal özellikleri	30
Tablo 14.	Birinci basamakta uygulanan kemoterapi protokolleri, görülen yanıtlar ve oranları	33
Tablo 15.	Adjuvan ve 1. basamak tedavi sonrası progresyon gelişen alanlar.....	35
Tablo 16.	İkinci basamak tedavi rejimleri ve yanıt durumları	37
Tablo 17.	Üçüncü basamak tedavi rejimleri ve yanıt durumları	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada en sık görülen kanser tipidir. Her iki cinsten kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Tüm dünyadaki kanser olgularının %12.8'inden sorumlu iken, Türkiye verilerine göre ülkemizde akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir, bu veriler 1993-1994 yıllarına aittir. Etiyolojik faktörler arasında en önemlisi sigara kullanımıdır. Sigara kullananların hepsinde akciğer kanserinin gözlenmemesi, hastalığın gelişiminde genetik predispozisyonun rol alabileceğini düşündürmektedir ve bununla ilgili birtakım faktörler tanımlanmıştır. Bunun dışında diyet ile ilgili faktörlerin tam olarak etkisi kanıtlanamamakla beraber etiolojide suçlanmaktadır. Benign akciğer hastalıkları, asbest, silika lifleri, organik bileşikler, dizel yakıt dumanı ve hava kirliliği, krom, nikel, kobalt ve kadmiyum gibi metaller, arsenik, iyonizan radyasyon ve radon gazına çevresel maruziyet de akciğer kanseri gelişiminde rol oynar.

Tüm bu etkenler göz önüne alındığında, akciğer kanseri olgularının büyük bir kısmı önlenabilir. Burada en önemli önlem yöntemleri sigaranın bırakılması, çevresel ajanlara maruziyetin önlenmesidir.

Akciğer kanserlerinin çoğunu (%85) küçük hücreli dışı morfoloji oluşturur. Bunlar arasında en sık adenokarsinom, ikinci sırada epidermoid karsinom (yassı hücreli kanser) yer alır. Tedavi planının yapılabilmesi için evrelendirme gerekmektedir. Bunun için invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Tüm bu yöntemler sonucu elde edilen bilgiye dayanarak T (primer tümör) N (bölgesel lenf bezi) M (uzak metastaz) sınıflaması yapılır ve Union for International Cancer Control (UICC) 7. baskısına göre hastanın evresi belirlenir.

Tedavi, yaş göz önüne alınmaksızın erken evrede cerrahi ve sonrası uygulanan adjuvan kemoterapidir. Bu grup içinde evre 1A hastalıkta adjuvan tedaviye ait olumsuz sonuçlar vardır bu nedenle bu evrede yakalanan hastalara adjuvan tedavi uygulanmamaktadır. Lokal ileri evre hastalıkta uygun vakalarda neoadjuvan tedavi ve/veya cerrahi uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon şansı olmayan

hastalarda ise tercih konkomitan kemoradyoterapiden yana kullanılır. İleri evre hastalıkta kemoterapi standart tedavidir ve platin içeren kombine rejimler bu tedavinin temelini oluşturur. Tedavi açısından tartışmalı grup geriyatrik hasta grubudur. Çoğu zaman bu grup hasta yaş nedeniyle yeterli tedaviyi almamaktadır. Yapılan geriye dönük analizlerde, yaşlı hastalar genç gruba göre daha az sayıda kemoterapi kürü almalarına rağmen, genç grupta sağlanan faydaya benzer sağkalım avantajı göstermişlerdir. Bu tedaviden sağlanacak faydayı belirleyen asıl faktörün kronolojik yaş olmadığını düşündürebilir. Yaşlı hastalar, performans durumları ve komorbid hastalıkları göz önüne alınarak genç yaş grubu ile benzer tedaviyi alabilirler. Bunu kanıtlayabilmek için bu grup hastada ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalarda hasta yaşı dışında, performans skoru, komorbiditeler göz önüne alınmalıdır.

Biz 65 yaş üstü KHDAK tanısı olan hasta grubumuzda genel özelliklerinin yanında, aldıkları tedaviyi geriye dönük olarak inceledik. Bu tedaviler sonucu gözlenen yanıtları ve yanıt durumunu etkileyebilecek faktörleri gözden geçirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, en sık görülen kanser tipidir ve hem kadın hem de erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Akciğer kanseri, tüm dünyadaki kanser olgularının %12.8'inden ve kansere bağlı ölümlerin %17.8'inden sorumludur (1). Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal retrospektif bir çalışmada, 11849 hastanın verileri incelenmiştir ve tüm olguların %90.4'ü erkek ve %9.6'sı kadın olarak saptanmıştır (2). Erkeklerde görülme oranı azalmakla beraber kadınlarda durum tam tersidir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının 1993-1994 yılları arası verilerine göre; akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000 olarak bulunmuştur (3). Bu verilere göre Akdeniz, Ege ve İç Anadolu'da akciğer kanseri daha sık görülürken, Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha az görülmektedir (3). Türkiye'den İzmir kaynaklı bir veriye göre; 1993-1994 yılları arasında İzmir ve çevresinde akciğer kanseri, erkeklerde ve kadınlarda saptanan tüm kanserlerin sırasıyla %38.6'sını ve %5.2'sini oluşturarak 1. ve 7. sırada yer almaktadır (4). Türkiye'deki genel insidans ile ilgili verilerin güvenilirliği sınırlı olmakla beraber, erkeklerde 100000'de 9.9, kadınlarda 1.0 ve genel olarak 100000'de 11.5'dir (5).

2.2. ETYOLOJİ

2.2.1. Sigara

Akciğer kanseri gelişmesinde sigara risk faktörlerinin birincisidir. Akciğer kanserlerinin %90'ı sigaraya bağlı olarak gelişir. Kırk yıl günde bir paket sigara kullanmış ve halen devam eden bir kişide kanser gelişme riski hiç kullanmayanların 20 katıdır. İçilen sigaranın süresi, miktarı kadar asbest ve radon gibi diğer

karsinojenlere maruziyet de kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Sigarada 300'den fazla karsinojen vardır, ve bunların 40 tanesi potent karsinojendir. Genel olarak, sigara içilmesi erkekler arasında, düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyinde daha yaygındır. Sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki, içilen yoğunluk kadar içilme süresi ile de ilgilidir (6,7). Sigaraya çevresel maruziyet de, birey tarafından içilmediği halde akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (8).

2.2.2. Diyet

Akciğer kanseri riskini arttıran beslenme alışkanlıkları ile ilgili veriler tartışmalıdır. (9). Epidemiyolojik veriler değişik diyetetik elemanların (antioksidanlar, lahanagiller grubundan sebzeler) akciğer kanseri riskini azaltabileceğini düşündürmektedir, fakat bu tam olarak kanıtlanabilmiş değildir. Bu varsayımları kanıtlamak ve akciğer kanseri insidansını azaltmak henüz mümkün olmamıştır. Örnek olarak Alfa-Tokoferol, Beta-Karotene Kanser Önleme Çalışması diyetlerine beta-karoten eklenen sigara kullanan deneklerin akciğer kanseri sıklığında artış gözlenmiştir (10).

2.2.3. Genetik Predispozisyon

Genetik faktörlerin, akciğer kanserinde hem risk hem de prognozu etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Akciğer kanserinin genetik temelleri henüz tam olarak anlaşılmış değildir ama ailevi risk olduğu bilinmektedir. Sigara kullananların hepsinde akciğer kanserinin gözlenmemesi, hastalığın gelişiminde genetik predispozisyonun rol alabileceğini düşündürmektedir. Sigara içmeyen yakınında erken yaşta kanser saptanan, ve birden fazla yakınında akciğer kanseri görülenlerde yüksek risk olduğu düşünülmektedir. Genetik predispozisyon yaratan durumlar arasında şunlar yer alır (Tablo-1);

Tablo 1. Akciğer kanserinde genetik predispozisyon yaratan durumlar

Kromozom 6q23-25(11)
p53 mutasyonu (12)
EGFR T790M (13)
CYP1A1, GSTM1, GSTT1 gen polimorfizmi (14)
Bazı gruplarda XRCC3 gen polimorfizmi (15)
Periferik kanda eritrositlerde X kromozom inaktivasyonu (16)
DNMT3b promotor gen polimorfizmi (17)
MBD1 polimorfizmi (18)
SUV39H2'ye ait 3'UTR polimorfizmi (19)

2.2.4. Diğer Akciğer Hastalıkları

Akciğerde skar gelişimine yol açan hastalıklar (tüberküloz, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni, abse vb.) ve kronik obstruktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (20).

2.2.5. Çevresel Maruziyet

Çevresel maruziyet ile akciğer kanseri riskini arttıran ajanların tamamına yakınında, sigara riski daha da arttırmaktadır. Bu ajanlar arasında şunlar vardır (21): asbest, silika lifleri (asbest ile akciğer kanseri arasında doz bağımlı bir ilişki vardır), kloral metileter, poliaromatik hidrokarbonlar gibi organik bileşikler, dizel yakıt dumanı ve hava kirliliği, krom, nikel, kobalt ve kadmiyum gibi metaller, arsenik, iyonizan radyasyon ve radon gazı. Asyalı kadınlarda yapılan bir çalışma, gıdaları yağda kızartma alışkanlığının, hava kirliliğine yol açarak akciğer kanseri riskini artırdığı ileri sürülmüştür (9).

2.3. KORUNMA VE TARAMA

Etyolojide önemli yeri olan sigara ile ilgili önlemler alınmalıdır. Öncelikle sigaranın bırakılması önerilmelidir. Hastaya gerekirse sigarayı bırakması için tıbbi destek sağlanmalıdır.

Erken taramada düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı ile ilgili pilot çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, yeni tanı alan vakaların yaklaşık %80'den fazlası evre 1 hastalık olarak saptanmıştır (22,23). Bu çalışmalardan biri olan, 'The National Lung Screening Trial', ağır sigara içicisi olan 53,000 den fazla hastayı kapsayan randomize kontrollü bir çalışmadır. Akciğer kanserini saptamada düşük doz spiral BT ile göğüs filmi karşılaştırılmıştır (24). Yüksek riskli hasta grubu; 55-74 yaş arası halen 30 paket/yıl miktarında sigara içmeye devam eden, veya daha önce aynı miktarda sigara içip bırakalı 15 yıl, ve daha fazla olan hastalardır. Bu hastalarda akciğer kanserine ait herhangi bir belirti ya da bulgu olmamalıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek riskli hastalarda düşük doz spiral toraks BT ile tarama, göğüs filmine göre, akciğer kanserine bağlı ölüm oranını %20 azaltmaktadır (25).

2.4. PATOLOJİ

Akciğer kanserlerinin %15 kadarını küçük hücreli morfoloji oluşturur, geri kalan %85'i KHDAK'dır. KHDAK arasında en sık görülen, %50-60 oranında adenokarsinomdur. İkinci sırada, %20-25 oranı ile epidermoid karsinom (skuamoz hücreli) yer alır. Bunların dışındaki %15-30'lik grupta diğer daha nadir görülen histolojiler yer alır. Ülkemizde en sık epidermoid karsinom (%45) görülmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri adenokanser benzer oranlarla (yaklaşık %20) epidermoid karsinomu takip etmektedir. Büyük hücreli kanser en ender görülen tiptir. (%2) (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılında oluşturduğu patolojik sınıflandırma Tablo 2'de özetlenmiştir (26).

Tablo 2. Akciğer Kanserinin DSÖ Histolojik Sınıflaması (26)

A-	Preinvaziv Lezyonlar
	Skuamoz displazi/karsinoma in situ
	Atipik adenomatöz hiperplazi
	Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
B-	İnvaziv Malign Lezyonlar
	Skuamoz hücreli karsinom [papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli, bazaloid]
	Küçük hücreli karsinom [kombine küçük hücreli]
	Adenokarsinom [karışık subtip, asiner, papiller, bronkoalveolar karsinom (nonmüsinöz, müsinöz, karışık müsinöz ve nonmüsinöz tip, veya belirlenemeyen hücre tipi), müsin yapımı olan solid adenokarsinom (fetal adenokarsinoma, müsinöz (kolloid) karsinoma, müsinöz kistadenokarsinoma, taşlı-yüzük hücreli adenokarsinoma, şeffaf hücreli adenokarsinoma)]
	Büyük hücreli karsinom [büyük hücreli nöroendokrin karsinom, kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom, bazaloid karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, şeffaf hücreli karsinom, rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom]
	Adenoskuamoz karsinom
	Sarkomatooid karsinom [pleomorfik karsinom, işçi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom, pulmoner blastom]
	Karsinoid tümörler [tipik karsinoid, atipik karsinoid]
	Tükrük bezi benzeri karsinomlar [mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom, epitelyal-miyoepitelyal karsinom]

Adenokarsinom: KHDAAK olgularının, yaklaşık %50-60 kadarını oluştururlar. Radyolojik olarak akciğer periferinde görülürler ve histolojik olarak da daha küçük hava yollarından kaynaklanırlar. Sigara içmeyen vakalarda, özellikle kadınlarda, en sık görülen akciğer kanseridir (27).

Epidermoid karsinom: Adenokarsinoma göre daha fazla oranda santral kitle şeklinde görülürler. Daha fazla oranda büyük hava yollarından, ve ana bronştan kaynaklanır. Büyük tümörlerde santral kavitasyon görülebilir (27).

2.5. KLİNİK

Akciğer kanserli hastaların belirtilerinin %90'ından fazlası tümörün lokal ve/veya sistemik etkilerine bağlı olarak görülmektedir (28). Hastanın belirti ve bulguları; mevcut histolojiye, hastalığın lokal ve/veya uzak organ yayılımına bağlıdır.

Hastalarda görülen belirti ve bulgular (29,30) Tablo-3'de özetlenmiştir. Bunlar arasında en sık görülenler, Tablo-4'de sıklıklarına göre sıralanmıştır.

Tablo 3. Akciğer Kanserinde Sık Görülen Belirti ve Bulgular

A-	Tümörün santral veya endobronşiyal büyümesine bağlı görülenler
	1- Öksürük
	2- Hemoptizi
	3- Wheezing ve stridor
	4- Dispne
	5- Pnömonitis
B-	Tümörün periferik büyümesine bağlı görülenler
	1- Ağrı (plevral tutulum veya göğüs duvarı tutulumuna bağlı)
	2- Öksürük
	3- Dispne
	4- Tümör kaviteye veya proksimalden basıya bağlı postobstrüktif pnömoni komplikasyonuna bağlı akciğer absesi
C-	Tümörün toraks içinde intra/ekstrapulmoner büyümesine bağlı görülenler
	1- Trakeal obstrüksiyon
	2- Disfaji (özefageal bası)
	3- Ses kısıklığı (rekürren larengeal sinir paralizi)
	4- Hemidiafragma yükselme ve dispne (frenik sinir paralizi)
	5- Horner Sendromu (sempatik sinir paralizi)
	6- Ulnar ağrı ve Pancoast sendromu (8. servikal ve 1. torakal sinir tutulumu)
	7- Superior vena cava sendromu
	8- Tamponad, aritmi, kalp yetmezliği (perikardiyal ve kardiyak yayılım)
	9- Plevral efüzyon (lenfatik obstrüksiyon)
	10- Lenfajitik yayılıma bağlı hipoksemi ve dispne

Tablo 4. En sık görülen semptom ve bulgular ve sıklıkları (%)

Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Vena Kava superior sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, stridor	2

Hastaların yaklaşık 1/3 kadarı metastatik hastalığa ait belirti ve bulgularla gelebilir. En sık görülen metastaz alanları, ve bunların sıklığı Tablo-5’te özetlenmiştir (30).

Tablo 5. En sık görülen metastaz bölgeleri ve sıklıkları (%)

Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp ve perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

Hastaların %10’unda da paraneoplastik sendromlar (29,30) izlenir. Bunlar tümörün ve metastazlarının doğrudan invazyon ve, obstrüksüyonuna bağlı olmayan bulgular olarak tanımlanmaktadır. Tablo-6 da paraneoplastik sendromlar topluca görülmektedir.

Tablo 6. Akciğer Kanserinde Görülen Paraneoplastik Sendromlar

A-	Endokrin sistem
1-	Hiperkalsemi (ektopik Paratiroid hormon (PTH) sekresyonuna bağlı)
2-	Cushing sendromu
3-	Uygunsuz Antidiüretik hormon (ADH) sendromu
4-	Karsinoid sendrom
5-	Jinekomasti
6-	Kalsitonin artışı
7-	Büyüme hormonu artışı
8-	Prolaktin, follikül stimule edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) artışı
9-	Hipoglisemi
10-	Hipertiroidizm
B-	Nörolojik
1-	Ensefalopati
2-	Subakut serebellar dejenerasyon
3-	Progressif multifokal lökoensefalopati
4-	Periferik nöropati
5-	Polimiyozit
6-	Otonom nöropati
7-	Eaton-Lambert sendromu
8-	Optik nevrit
C-	İskelet sistemi
1-	Çomak parmak
2-	Pulmoner hipertrofik osteoartropati
D-	Hematolojik
1-	Anemi
2-	Lökomooid reaksiyon
3-	Trombositoz
4-	Trombositopeni
5-	Eozinofili
6-	Saf eritroid hücre aplazisi
7-	Lökoeritroblastoz
8-	Dissemine intravasküler koagülasyon
E-	Kutanöz
1-	Hiperkeratoz
2-	Dermatomiyozit
3-	Akantosis nigrikans
4-	Hiperpigmentasyon
5-	Hipertrikosis
F-	Diğer
1-	Nefrotik sendrom
2-	Hipoürisemi
3-	İshal (Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) sekresyonuna bağlı)
4-	Hiperamilazemi
5-	Anoreksi veya kaşeksi

2.6. TANI

Başlangıçta klinik evreleme yapılmalıdır. Burada önemli olan hastadan alınan öykü, ve yapılan fizik muayeneye ait bulgulardır. Bunun yanında çeşitli laboratuvar testleri de gereklidir. Hastaların tam kan sayımı, alkalen fosfataz, albumin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, üre, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca) değerleri ile elektrokardiyografik bulguları incelenir. Bunlar dışındaki testler rutin olarak yapılmaz (31).

Halen akciğer kanserini erken evrede öngörebilecek, ve takipte kullanılabilecek özgül, ve duyarlı bir tümör belirleyicisi yoktur, bu konuda çok sayıda araştırma yapılmaktadır (32).

2.6.1. Radyoloji

Malignite tanısı koymada, ve daha da önemlisi operabilitenin değerlendirilmesinde radyoloji oldukça önemli yer tutar. Radyolojik tetkikleri planlarken ilk yapılması gereken iki yönlü göğüs filminin çekilmesidir. İyi teknikle çekilmiş bir film mutlaka hastanın eski filmleriyle karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmelidir. Buna rağmen, göğüs filmi maligniteyi saptamada yetersiz kalabilir (33).

Spiral BT, ikinci sırada yapılması gereken tetkiktir. Daha küçük nodülleri saptamada konvansiyonel BT'ye göre daha üstündür. Nodül veya kitlenin morfolojisi, lokalizasyonu, dansitesi ve kontrastlanma özelliği ile ilgili birçok bilgi verir (34). Spiral BT'de dikkat edilmesi gereken hususlar arasında; *primer tümörün özellikleri, mediastinal ve hiler lenf nodlarının durumu, mediastinal invazyon varlığı, göğüs duvarı invazyonu varlığı, plevral tutulum ve uzak metastaz varlığı* yer alır.

BT ile mediastinal ve vasküler invazyon net değerlendirilemezse, magnetik rezonans görüntüleme (MR) gerekebilir (33,34). MR, ek olarak bazı alanlarda göğüs duvarı invazyonunu, ve kitlenin çevre yapılara invazyonunu değerlendirmede daha faydalı olabilir. Göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesinde, BT ve MR duyarlılıkları sırasıyla %38-87 ve %63-90, özgüllükleri ise %40-90 ve %84-86 olarak bulunmuştur (35). Pozitron emisyon tomografide (PET) bu durumdaki duyarlılık %98, özgüllük %92'dir (33). PET ile hastalarda hem torasik, hem de ekstratorasik hastalık bulguları ile ilgili bilgi edinilir (33). En sık kullanılan radyonüklid, Flor-18'dir (F-18). PET'in KHDAK'nde kullanım endikasyonları şunlardır:

- soliter pulmoner nodülde benign-malign ayırımı (duyarlılık %96, özgüllük %78-80, doğruluk %91)
- evreleme
- tedavi yanıtının değerlendirilmesi
- rekürrensin gösterilmesi

Uzak metastaz taraması daha önceki yıllarda beyin BT/MR ve kemik sintigrafisi ile yapılırken, PET'nin yaygın kullanımı ile bunların yerini beyin MR ve PET-BT almaktadır (35). Uzak metastazları göstermede PET'ne ait duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %93 ve %98'dir (33).

2.6.2. İnvaziv Yöntemler

Patolojik tanıyı koymaya yönelik incelemeler, primer tümör ve/veya metastatik bölgeden yapılabilir. Primer tümöre yönelik olarak; balgam sitolojisi, fiberoptik bronkoskopi ve transtorasik iğne aspirasyonu yapılmaktadır. Metastatik alana yönelik incelemeler arasında; torasentez, kapalı plevral biyopsi, torakoskopi, lenf bezi ve cilt biyopsileri yer alır (33). Metastaz şüphesi olan bölge teknik olarak uygun ise ve tanıya katkısı bekleniyorsa biyopsi yapılmıştır.

2.6.2.1. Balgam sitolojisi

Non-invaziv bir yöntemdir. Spontan, veya hipertonic salin ile provokasyon yoluyla elde edilebilir. Tanı koymadaki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %42-97 ve %66-100'dür (36). Özellikle santral lezyonlarda, epidermoid karsinomda, büyük lezyonlarda ve mükerrer örnek alındığı takdirde balgam sitolojisi daha yüksek olasılıkla yol gösterici olabilir (37).

2.6.2.2. Fiberoptik bronkoskopi

Tanıda en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Tanısal anlamda elde edilecek sonuç, lezyonun boyutuna ve yerleşim yerine bağlıdır. Görülebilir lezyonlarda bronkoskopi ile gerçekleştirilen sitolojik fırçalama ve biyopsi yöntemleri %90 üzerindeki oranda tanıyı sağlar. Görülmeyen lezyonlarda bronş lavaj sıvısından elde edilecek sitolojik sonuç yol gösterici olabilir. Bronkoskopi veya BT eşliğinde periferik lezyonlardan transtorasik yolla fırçalama, iğne veya biyopsi forsepsleri ile doku örneği alınabilir.

Transbronşiyal iğne aspirasyonu, mediastinal lenf bezlerinin tutulumuna ilişkin bilgi verebilir. Böylece daha invaziv yöntemlere gerek kalmayabilir.

2.6.2.3. Transtorasik iğne aspirasyonu

Ultrasonografi (USG) veya BT gibi radyolojik yöntemlerle beraber uygulandığında, özellikle periferik lezyonların tanısında kullanılmaktadır. Transtorasik yolla yapılan iğne aspirasyonu ve tru-cut biyopsi için benzer duyarlılık bildirilmiştir (36). Metastatik bölgelerden yapılacak iğne aspirasyonu ve tru-cut biyopsi de, hem tanısal olarak önemlidir hem de evrelemede yardımcı olur.

2.6.2.4. Torasentez

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %8-15 kadarında plevral sıvı vardır (33). Bu sıvıdan örnek elde etmede en kolay ve en sık kullanılan yöntem torasentezdir. Yaklaşık %50-60 hastada tanısal özelliktedir (33). İlk seferde tanısal sonuç alınamadığı takdirde işlem tekrarlanmalıdır. Tekrar sonuç alınamadığı takdirde, torakoskopi veya plevral biyopsi yapılabilir.

2.6.2.5. Torakoskopi

Video-yardımlı torakoskopi (VATS); tanıda, evrelemede ve tedavide kullanılabilir. Torasentezin yeterli olmadığı durumlarda, plevral hastalık hakkında hem tanısal bilgi sağlar, hem de tedavisinde kullanılabilir. Mediastinal lenf nodlarından (5.,6.,7.,8.,9. istasyonlar) örnek alınabilmektedir. Mediastinoskopi veya endobronşiyal/endoözefajeal USG (EBUS/EUS) eşliğinde alınan iğne aspirasyon örnekleri ile mediastinal lenf bezi tutulumu değerlendirilemezse torakoskopi kullanılır.

2.6.2.6. Kapalı plevral biyopsi

Tekrarlayan torasentezlere rağmen plevral sıvıdan tanı alınamayan hastalarda kullanılır. Fakat bu hastalarda kapalı plevral biyopsinin de başarı şansı düşüktür (33). Tümör yaygınlığı arttıkça başarı şansı artabilir. USG eşliğinde yapıldığı takdirde tanısal başarı şansı artmaktadır (33).

2.6.2.7. Mediastinoskopi

Lokal ileri hastalıktan şüphelenildiğinde, BT'de mediastinal lenfadenopatilere rastlanıldığında, veya PET-BT'de bu lenf bezinde tutulum görüldüğünde mediastinoskopi yapılmalıdır. Paratrakeal (2.,3. ve 4. istasyonlar),

proksimal peribronşiyal (10. istasyon) ve subkarinal (7. istasyon) lenf bezlerine ulaşmayı sağlar. Standart teknik ile aortopulmoner pencerede 5.-6. istasyonlardaki lenf bezlerine ulaşamaz. Genişletilmiş mediastinoskopi, anterior mediastinostomi, EUS eşliğinde iğne aspirasyonu veya VATS yardımıyla da bu lenf bezlerinden örnekleme yapılabilir (29). Yapılan bazı çalışmalara göre; mediastinoskopi N2 hastalığı tespit etmede, EUS ve endoözefajeal USG'ye göre daha etkindir (38). Başka bir çalışmada, EUS ile negatif bulunan mediastinal lenf bezlerine yönelik mediastinoskopi yapıldığında, bu lenf bezlerinin %28'inde tutulum bulunmuştur (39).

2.7. EVRELEME

Evreleme tedaviyi belirlemede ve prognoz açısından oldukça önemlidir. TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM sınıflaması 1997 yılında oluşturulmuş ve sonrasında gözden geçirilmiştir (40). KHDAK'ne ait TNM sınıflaması Tablo-7'de, ve Union for International Cancer Control (UICC) 7. baskısına göre evre de Tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo 7. KHDAK’de TNM sınıflaması***T (primer tümör)***

Tx	belirlenemeyen primer tümör veya balgam, ya da bronş lavajında malign hücreler olmasına karşın bronkoskopi ya da görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen tümör
T0	primer tümöre ait kanıt yok
Tis	karsinoma in situ
T1	tümör en geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer ve visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermiyor
T1a	tümör en geniş çapı ≤ 2 cm
T1b	tümör en geniş çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	tümör > 3 cm fakat ≤ 7 cm, veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip; Ana bronşa invaze, karinaya uzaklığı ≥ 2 cm Visseral plevra invazyonu var Hiler alana uzanan, tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstruktif pnömoni var
T2a	tümör en geniş çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm
T2b	tümör en geniş çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm
T3	tümör > 7 cm, veya şunlardan herhangi birini invaze etmiş; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikard; veya ana bronşta ve karinaya < 2 cm yakınlıkta ama karina tutulumu olmayan tümör; veya tüm akciğerde atelektazi veya obstruktif pnömoniye neden olan tümör; veya aynı lobda farklı tümör nodül(leri) varlığı
T4	herhangi bir boyutta, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi veya karinadan herhangi birini invaze eden tümör; veya aynı tarafta farklı lobda tümör nodül(leri) varlığı

N (bölgesel lenf bezleri)

NX	değerlendirilemeyen bölgesel lenf bezleri
N0	bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	ipsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral lenf bez(ler)inde metastaz ve direkt yayılım ile intrapulmoner lenf bez(ler)inde tutulum
N2	ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bez(ler)inde metastaz
N3	kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bez(ler)inde metastaz

M (uzak metastaz)

MX	değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	uzak metastaz yok
M1	uzak metastaz mevcut
M1a	kontralateral lobda ayrı tümör nodülleri; plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) effüzyon
M1b	uzak metastaz

Tablo 8. KHDAK’de TNM sınıflamasına göre evreleme

T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

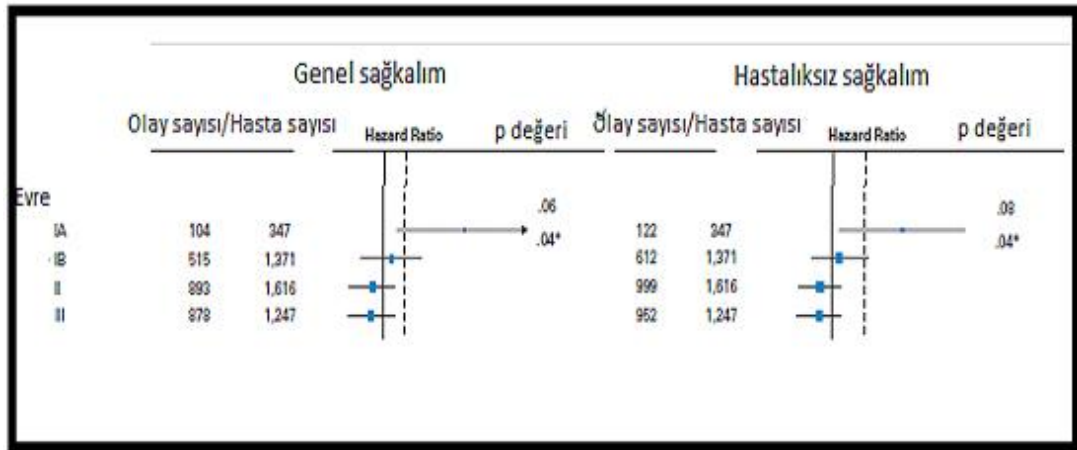
2.8. TEDAVİ

2.8.1. Evre IA ve IB Hastalıkta Tedavi

Standart yaklaşım, cerrahi olarak tam rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu disseksiyonudur. Evre IA hastalıkta, negatif cerrahi sınır elde edildiği takdirde başka bir tedavi yöntemi önerilmez. Eğer cerrahi sınır pozitif bulunursa; hastanın genel durumuna göre tamamlayıcı cerrahi veya radyoterapi uygulanabilir (41). Evre IB hastalıkta da cerrahi sınır negatif ise tedavisiz izlenebilir. Eğer hastada yüksek risk faktörleri (kötü farklılaşma, vasküler invazyon, wedge rezeksiyon, tümör > 4 cm, visseral plevra tutulumu) varsa, veya cerrahi sınır pozitif ise tamamlayıcı cerrahi veya radyoterapi seçeneklerinden birine kemoterapi eklenmesi düşünülebilir. ANITA ve NCI (National Cancer Institute) çalışmasında evre IB’de adjuvant kemoterapi katkısı gösterilemezken (42,43); CALGB (The Cancer and Leukemia Group B) çalışmasında (44) 4 yıllık sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu çalışmada, primer tümör boyutu 4 cm’den küçük hastalara kemoterapi uygulandığı takdirde sağ kalım sonuçlarının daha kötü olduğu görülmüştür (Risk Oranı (RO): 1.73). Tümör boyutu 4 cm’den daha fazla olanlarda ise kemoterapi ile sağ kalım avantajı sağlandığı bulunmuştur (RO: 0.68). Medikal

olarak inoperabl olan hastalarda veya cerrahiye kabul etmeyenlerde radyoterapi uygulanabilir (41).

LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) metaanalizinde, adjuvan kemoterapinin KHDAK'de sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir ve fayda evreye göre değişmektedir. Risk oranları evrelere göre sırasıyla şöyledir; evre IA için 1.40 (95% GA, 0.95-2.06); evre IB için 0.93 (95% GA, 0.78-1.10); evre II için 0.83 (95% GA, 0.73-0.95); evre III için 0.83 (95% GA, 0.72-0.94) (45). Evre IA için RO adjuvan tedavinin zararlı olduğunu göstermektedir ve bu nedenle bu evrede önerilmemektedir. KHDAK Ortak Araştırma Grubunun yaptığı analizde de; evrelere göre 5-yıllık sağkalımdaki mutlak yarar oranları şöyledir: evre 1A için %3 (95% GA 2-5) (%70'den %73'e), evre 1B için %5 (%55'ten %60'a), evre 2 için %5 (%40'dan %45'e), evre 3 için %5 (%30'dan %35'e). Evre 1A için bildirilen sağkalım avantajında risk oranı 1.19'dur (%95 GA 0.84-1.68), bu da sonucun çelişkili olduğunu göstermektedir. Evre 1A hastalara ait veriler oldukça sınırlıdır, güven aralığı dardır ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (46).



Şekil 1. LACE metaanalizinde evrelere göre risk oranları

2.8.2. Evre IIA ve IIB Hastalıkta Tedavi

Standart yaklaşım, cerrahi tam rezeksiyon ve hiler ve mediastinal lenf bezi disseksiyonudur. Tam rezeke edilen olgularda evre IIA ve IIB hastalıkta adjuvan kemoterapi faydası gösterilmiştir (42,43). International Adjuvant Lung Cancer Çalışmasında (IALT), rezeke edilmiş evre IA-IIIa arası hastalar dahil edilmiştir. Sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi uygulanmasıyla 5 yıllık sağkalımda %4.1'lik iyileşme saptanmıştır (47). ANITA çalışmasında, evre IB-IIIa olgulara adjuvan sisplatin+vinorelbin uygulanmış; evre IB hariç diğer gruplarda, 5 yıllık sağkalım adjuvan grup ve gözlem grubunda sırasıyla %51 ve %43 ($p<0.03$) bulunmuştur. 7 yıllık sağkalımdaki sonuçlar ise %45.2 ve %36'dır ($p<0.03$) (42). NCI çalışmasında, evre IB ve II olgulara adjuvan vinorelbin+sisplatin tedavisi uygulandıktan sonra gözlem grubuyla karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım sırasıyla %69 ve %54 olarak bulunmuştur ($p<0.03$) (43). Bahsedilen adjuvan çalışmalar Tablo-9'da özetlenmiştir.

Evre IIB (T3N0) hastalıkta önemli olan ve sağkalımı etkileyen cerrahi tam rezeksiyonun yapılıp yapılmadığıdır. Cerrahi tam rezeksiyon yapılamadığı takdirde postoperatif radyoterapi uygulanması gerekebilir (48).

Tablo 9. Adjuvan Kemoterapi Çalışmaları

<i>Çalışma</i>	<i>Kemoterapötik</i>	<i>Hasta sayısı (KT vs Kontrol)</i>	<i>Evre</i>	<i>Ortanca DFS (%)</i>	<i>p</i>	<i>Ortanca OS (%)</i>	<i>5 yıllık sağkalım (%)</i>	<i>P</i>
IALT	Sisplatin +vindesin/ vinblastin/vinorelbin/ etoposid	932 vs 935	I-III	39,4 vs 34,3 (5-yıllık)	<,003	Raporlanmadı	44,5 vs 40,4	<,03
NCI	Sisplatin+vinorelbin	242 vs 240	IB-II	61 vs 49 (5-yıllık)	<,001	94 vs 73	69 vs 54	,009
ANITA	Sisplatin+vinorelbin	407 vs 433	IB-IIIa	36,3 vs 20,7	,002	65,7 vs 43,7	Raporlanmadı	,017
CALGB	Karboplatin+paklitaksel	173 vs 171	IB	89 vs 52	,03	95 vs 78	59 vs 57	,10

2.8.3. Evre IIIA Hastalıkta Tedavi

Evre IIIA hastalık lenf bezi tutulumuna göre 2 ayrı alt grupta değerlendirilmelidir; N1 ve N2 olgularda tedavi modaliteleri farklıdır.

T3N1 hastalarda standart tedavi, tam cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi sırasında tam olarak rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif radyoterapi endikasyonu olmamakla beraber, hastalara adjuvan kemoterapi uygulanır (42-44,47,48). Postoperatif radyoterapi genel sağkalımı etkilememekle beraber lokal nüks riskini azaltmaktadır. İntraoperatif patolojik tetkikte N2 hastalık tespit edilirse tam rezeksiyon mümkünse operasyona devam edilmelidir, aksi halde küratif yaklaşım uygulanamaz. N2 hastalık preoperatif tetkiklerde saptanırsa, öncelikle neoadjuvan tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi rejimleri ile yapılan bazı çalışmalarda sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir (49-51). Depierre, neoadjuvan kemoterapi ile herhangi bir sağkalım avantajı sağlayamadığını bildirmiştir (48). Intergrup 0139 çalışmasında; neoadjuvan kemoradyoterapi grubu, neoadjuvan kemoradyoterapi ve sonrasında uygulanan cerrahi grubu karşılaştırılmıştır. İki ve 3-yıllık sağkalım açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamakla beraber, hastalıksız sağkalım cerrahi uygulanan grupta (%11'e karşı %22; $p=0.017$) daha iyi bulunmuştur (52). EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında ise, hastalara platin temelli kemoterapi uygulandıktan sonra radyoterapi ve cerrahi kollarına randomize edilmişlerdir. Gruplar arasında genel sağkalım, ortanca sağkalım (17.5 aya karşı 16.4 ay) ve 5-yıllık sağkalım (%14'e karşı %16) açısından fark bulunamamıştır (53). Neoadjuvan kemoradyoterapi etkinliğini araştıran çalışmalarda; bu tedavi sonrası yapılan R0 rezeksiyon ve saptanan patolojik tam yanıt sağkalımında iyileşme sağlamaktadır (54,55).

Sonuç olarak; N2 olgularda neoadjuvan tedavi sonrası evrede gerileme gözlenirse, cerrahi sağkalım avantajı sağlanmaktadır ve uygulanmalıdır. Aksi halde cerrahinin yeri tartışmalıdır. Cerrahi uygulanan vakalara, neoadjuvan dönemde uygulanan protokol adjuvan olarak devam edilmelidir.

2.8.4. Evre III B- IV Hastalıkta Tedavi

Standart tedavi yöntemi kemoterapidir, ve kullanılan rejimler platin temelli kemoterapi protokolleridir. Kemoterapi protokolleri arasındaki etkinlik farkını göstermek amaçlı Schiller'in yaptığı ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) çalışmasında, yaygın evre hastalığı (evre 3B ve 4) olan olgularda paklitaksel-sisplatin, gemitabin-sisplatin, dosetaksel-sisplatin ve paklitaksel-karboplatin rejimleri kullanılmıştır. Bu rejimler arasında etkinlik farkı bulunmamıştır (56). Evre 4 hastalıkta genel olarak amaç hastada kür sağlamak değil; progresyonsuz ve genel sağkalımı arttırmaktır.

Sisplatin temelli kombinasyon kemoterapi ile en iyi destek tedaviyi karşılaştıran çalışmaların bir kısmında kemoterapi lehine sonuç elde edilirken (57-59), bir kısmında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (60,61). Kemoterapiden sağlanacak fayda öncelikle hastanın performans skoruna bağlıdır. ECOG PS 0 veya 1 olan hastalar kemoterapi ile en iyi sonuçların elde edildiği gruptur.

Bazı durumlarda kemoterapiden önce lokal tedavi uygulanması daha uygundur. Bunlar arasında; beyin metastazı, spinal kord kompresyonu, ağırlı kemik lezyonları, total atelektaziye neden olan primer tümör yer alır.

2.8.5. Yaşlı Hastalarda Tedavi

Mevcut verilere göre, hastaların sadece yaşı temel alınarak adjuvan tedaviden yoksun bırakılmamalıdır. Yaşlı hastalarda adjuvan kemoterapiye bağlı fayda başlıca iki çalışmada gösterilmiştir; LACE metaanalizi (45) ve JBR10 çalışmasıdır (62). Her 2 çalışmada da, yaşlı hastalar genç gruba göre daha az sayıda kemoterapi kürü alsa da, genç grupta sağlanan faydaya benzer sağkalım avantajı göstermişlerdir. Tedaviden sağlanacak faydayı belirleyen hastanın kronolojik yaşından çok PS ve komorbiditeleridir.

Erken evre hastalıkta, hastanın performansı iyi, komorbiditeleri cerrahiye imkan veriyorsa seçilecek tedavi cerrahidir. Eğer cerrahi uygulanamıyor veya hasta istemiyorsa radyoterapi bir alternatif olabilir. Lokal ileri evre hastalıkta, öncelikle tercih kemoradyoterapi olmalıdır. Fakat hastanın genel durumu itibariyle eş zamanlı kemoterapi toksisiteyi arttıracaksa tek başına radyoterapi uygulanabilir.

3. YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Ünitesi'nde 2001-2012 yılları arasında KHDAA tanısıyla takip ve tedavi edilen 65 yaş üstü hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Bu veriler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi dosya kayıtlarından ve bilgisayar arşivlerinden tarandı.

Hastaların ilk başvurusunda, öyküsü alınmış ve fizik muayenesi yapılmıştı. Rutin laboratuvar testleri olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tümör göstergelerinden karsinoembriyonik antijen ve posteroanterior göğüs filmi istenmişti. Evreleme amaçlı bilgisayarlı toraks ve abdomen tomografisi, bazı hastalarda ise PET-BT istenmişti. Hastada santral sinir sistemine ait olabilecek belirti ve bulgular izlediğinde, kraniyal MR tetkiki ile metastaz taraması yapılmıştı. Kemik ağrısı ve/veya başka nedenle açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliği bulunduğunda tüm vücut kemik sintigrafisi planlanmıştı. Evreleme sonuçlarına göre PS ECOG 0-2 olan hastalara (Tablo-10) (63) standart tedavi protokolleri uygulanmıştı. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmede Recist kriterleri v1.1 kullanılmıştı (Tablo-11) (64). Hastalar ilk 2 yıl 3 ayda 1, 2.-5. yıllar arası 6 ayda 1, ve 5. yıldan sonra yılda 1 kontrole çağrılmıştı. Hastaların sahip oldukları komorbid hastalıklara ve ikinci malignitelere göre, Charlson komorbidite indeksleri hesaplandı. Bu hesaplama yapılırken primer malignite olan KHDAA dahil edilmedi. Hastaların yaşı, indeks hesaplanırken kullanıldı (65).

Tablo 10. ECOG performans skalası (63)

Performans skoru	Tanımı
0	Aseptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

Tablo 11. Recist kriterleri v1.1 (64)

Yanıt durumu	Tanımı
Tam yanıt	Tüm hedef ¹ ve hedef olmayan ² lezyonlar kaybolur. Tüm lenf bezlerinin ölçülen kısa aksları <10 mm.
Parsiyel yanıt	Tüm hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamının ilk değerlendirmeye göre $\geq$ %30 azalması
Stabil hastalık	Parsiyel yanıt veya progressif hastalık grubuna dahil edilemeyen hastalık
Progressif hastalık	Hedef lezyonların toplam en büyük çaplarında, daha önceki en düşük toplam çaplarına göre $\geq$ %20 artış olması, veya bir veya iki yeni lezyon ortaya çıkması, veya hedef olmayan lezyonlarda benzer değişikliklerin görülmesi

*ölçülebilir lezyonlar: kesit kalınlığı $\leq$ 5 mm olan BT tetkikinde, en uzun çapı $\geq$ 10 mm olan lezyon; kesit kalınlığı > 10 mm olan BT tetkikinde en uzun çapı $\geq$ 20 mm olan lezyon; direkt göğüs filminde en uzun çapı $\geq$ 20 mm olan lezyon; kısa çapı $\geq$ 15 mm olan lenf nodu.

¹iki organda beş lezyona kadar tüm ölçülebilir lezyonlar

²hedef lezyon tanımı dışındaki tüm lezyonlar

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

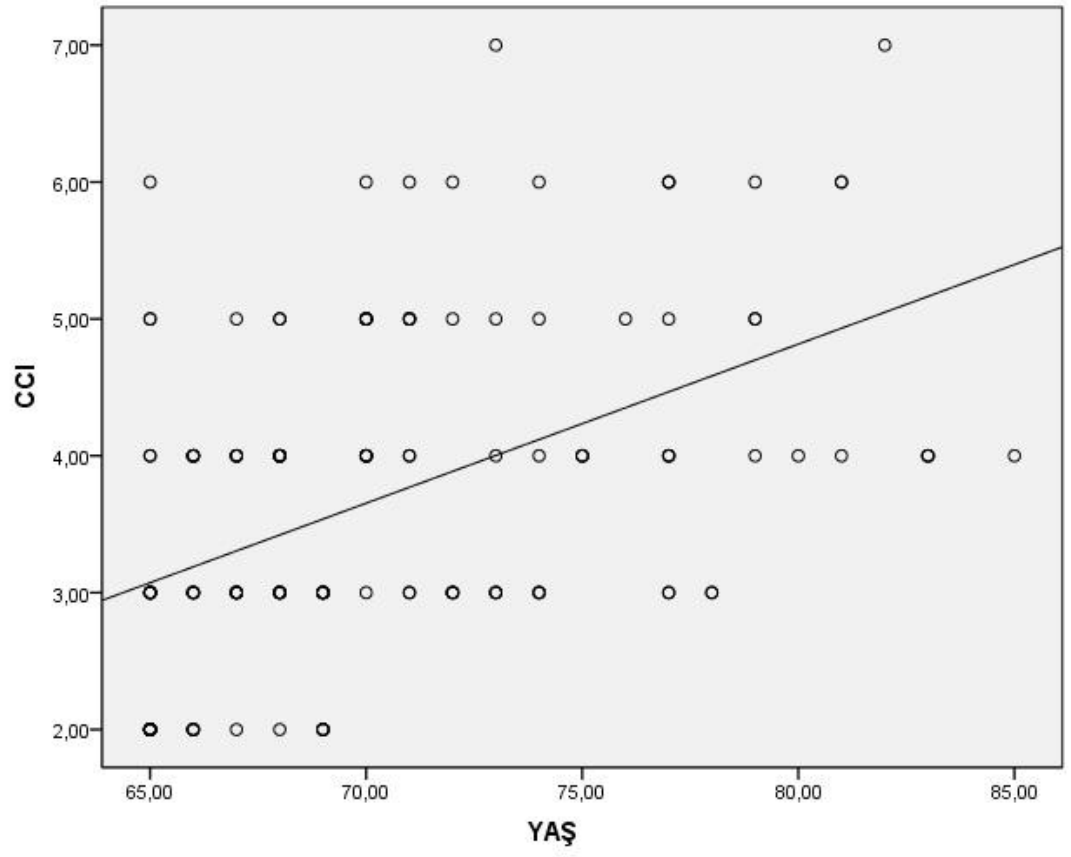
Çalışmanın primer sonlanım noktası uygulanan kemoterapi protokolleri ile elde edilen yanıtlar olarak belirlendi. Genel sağkalım (GS); tanı anından itibaren ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel değerlendirme Windows için oluşturulan SPSS 16. versiyon programı ile yapıldı. Çalışmada kullanılan parametrelerden kategorik özellik gösterenler verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde oran ve yüzdelere, sayısal verilerin gösterimlerinde ortalama $\pm$ SD, ortanca $\pm$ değer aralığı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann-Whitney-U kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve sağkalım karşılaştırmalarında Log-Rank test uygulandı. Sonuçlar 0.05 hata payı ve %95 GA dahilinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. KLİNİK ÖZELLİKLER

Akciğer kanseri tanısıyla 2001-2012 yılları arasında kaydı olan 1900 dosya numarasına ulaşıldı. KHDAK tanısı ile takip ve tedavi edilen 65 yaş üstü 456 hasta vardı. Bunlardan 151 hastanın verisine ulaşılabildi. Verisine ulaşılan hastaların tanı anı ortalama yaşı 70.19 ± 4.93 idi. Tüm hastaların 118'i (%78.1) erkek, 33'ü (%21.9) kadın idi. Erkeklerde tanı anı yaş, ortalama 69.59 ± 4.45 iken, kadınlarda 72.30 ± 5.94 olarak bulundu, ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.026$). Hastalardan 39'u (%25.8) hiç sigara kullanmamıştı, kalan 112 hasta (%74.2) sigara kullanıyor veya kullanmış idi. Yüzelli hastanın 14'ü (%9.3) düzenli alkol kullanıyordu, 136'sında (%90.1) alkol öyküsü yoktu. Onaltı hastanın ikinci malignitesi vardı (%10.6) vardı. Bunlar arasında en sık gözlenen prostat ve mesane kanseri idi. Hastalar ikinci malignitelerinin tanısını KHDAK tanısından önce almışlardı. Hastaların Charlson komorbidite indeksleri 2-7 arasında değişiyordu. Charlson komorbidite indeksi hastaların %33.8'sinde (51 hasta) 3, %27.2'sinde (41 hasta) 4, %15.9'unda (24 hasta) 2 bulundu. Hastaların tanı anındaki yaşı arttıkça komorbidite indekslerinin arttığı bulundu. Tanı anında yaşı 65-69 arası (66.04 ± 1.55) olan hastaların komorbidite indeksi 2; 65-78 (69.14 ± 3.69) olan hastaların 3; 65-85 (71.73 ± 5.83) olanların 4; 65-79 (71.23 ± 3.87) olanların 5; 65-81 (74.91 ± 5.01) olanların 6 ve 73-82 (77.50 ± 6.36) olanların 7 olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0.51$, $p<0.001$) (Şekil-2). Hastaların demografik özellikleri Tablo-12'de özetlenmiştir. ECOG performans skoru kaydedilmiş 81 hasta vardı. ECOG performans skorunun dağılımı sıklık sırasına göre 48 hastanın (%31.8) 0, 20 hastanın (%13.2) 1, 10 hastanın (%6.6) 2 ve 9 hastanın (%6) 3 olarak saptandı.



Şekil 2. Tanı anında yaş ile Charlson komorbidite indeksi arasındaki ilişki

Tablo 12. Hastaların demografik özellikleri

Tanı anında yaş (ortanca)	70,19± 4,93	Sigara	
Kadın	72,30±5,94	Hiç kullanmamış	39 (%25.8)
Erkek	69,59±4,45 p=0.026	Kullanmış ve/veya halen kullanıyor	112 (%74.2)
Cinsiyet		<10 paket/yıl	4 (%2.6)
Kadın	33 (%21.9)	10-20 paket/yıl	16 (%10.6)
Erkek	118 (%78.1)	>20 paket/yıl	92 (%60.9)
İkinci tümör		Alkol	
Yok	135 (%89.4)	Kullanmıyor	136 (%90.7)
Var	16 (%10.6)	Kullanıyor	14 (%9.3)
Deri bazal hücreli karsinom	1 (%0.7)	Charlson komorbidite indeksi	
Kolon adenokarsinomu	1 (%0.7)	2	24 (%15.9)
Malign melanom	1 (%0.7)	3	51 (%33.8)
Meme karsinomu	1 (%0.7)	4	41 (%27.2)
Mesane karsinomu	3 (%2)	5	22 (%14.6)
Mide karsinomu	1 (%0.7)	6	11 (%7.3)
Prostat karsinomu	4 (%2.6)	7	2 (%1.3)
Deri yassı hücreli karsinomu	2 (%1.3)		
Serviks karsinomu	1 (%0.7)		
Timoma	1 (%0.7)		

4.2. TANISAL ÖZELLİKLER

Seksen yedi hastanın (%57.6) adenokarsinomu, 60 hastanın (%39.7) epidermoid karsinomu, bir hastanın (%0.7) adenoskuamoz ve bir hastanın da senkron kanseri vardı (adenokarsinom + epidermoid karsinom). İki hastanın (%1.3) tanısı KHDAK olarak belirtilmiş, ileri ayırım yapılamamıştı (NOS). Tanısal örnekleme en fazla akciğerden yapılmıştı (%84.8). Tanı koymak için kullanılan

yöntemler Tablo-13'te sıklık sırasına göre gösterilmiştir. Bu tabloda cerrahi yöntemle merkezimizde tanı aldığı gösterilen hastalar; daha önce dış merkezde başka yöntemle tanı alıp, bizim merkezimizde KHDAK'ne yönelik küratif cerrahi uygulanan hastalardır. Kayıtlarımızda ilk olarak postoperatif patoloji sonucu yer aldığından, tanı yöntemi olarak geçirdikleri cerrahi kaydedilmiştir. Hastaların %10.1'ine metastatik odaklardan biyopsi ile tanı konulmuştu. Tanı anındaki evre dağılımı: %53.6 evre 4, %12.6 ve %15.2 evre 3A ve 3B, %6.6 ve %4 evre 2A ve 2B, %5.3 ve %2 evre 1A ve 1B olarak kaydedilmişti. Bir hastada (%0.7) senkron 1A+2A hastalık vardı.

Tablo 13. Hastaların tanısal özellikleri

	Hasta sayısı (%)		Hasta sayısı (%)
Histoloji		Tanı aldığı organ/doku/bölge	
Adenokarsinom	87 (% 57.6)	Akciğer	128 (%84.8)
Adenoskuamoz karsinom	1 (% 0.7)	Metastatik lezyon	15 (%10.1)
Epidermoid karsinom	60 (% 39.7)	Boyun lenf nodu	5 (%3.3)
Senkron epidermoid +adenokarsinom	1 (% 0.7)	Karaciğer	3 (%2)
Sınıflandırılmayan	2 (% 1.3)	Subkutan kitle	2 (%1.4)
Tanı yöntemi		Supraklavikuler lenf nodu	1 (%0.7)
Bronkoskopik biyopsi	63 (%41.9)	Sürrenal	3 (%2)
Transtorastik biyopsi	55 (%36.5)	Vertebra	1 (%0.7)
Cerrahi	14 (%9.3)	Plevra	2 (%1.3)
Torasentez	6 (%4)	Plevral effüzyon	6 (%4)
Eksizyonel biyopsi	4 (%2.7)	Tanı evresi	
Mediyastinoskopik biyopsi	3 (%2)	1A	8 (%5.3)
Plevral biyopsi	2 (%1.3)	1B	3 (%2)
Wedge biyopsi	2 (%1.3)	2A	10 (%6.6)
VATS	1 (%0.7)	2B	6 (%4)
Wedge rezeksiyon	1 (%0.7)	3A	19 (%12.6)
		3B	23 (%15.2)
		4	81 (%53.6)
		2A+1A	1 (%0.7)

4.3. UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Tedavi bilgisine ulaşılan 150 hastanın 122'sine (%81.3) küratif cerrahi uygulanmamış, 28 hastaya (%18.7) uygulanmıştı. Bu hastalardan 23'ünde (%82.1) cerrahi ilk tedavi idi, 1 hastaya (%3.5) indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi uygulanmıştı. Cerrahi uygulanan 28 hastanın 11'inde (%39.3) tanı anındaki evrelerinden dolayı adjuvan tedavi endikasyonu bulunmamaktaydı. Bu hastaların 8'i evre 1A, 3'ü evre 1B idi (evre 1B olan hastaların birinde PS 3, birinde yaş 80 üstü ve birinde histoloji epidermoid karsinom idi). Kalan 8 hastaya (%28.6) paklitaksel-platin, 4 hastaya (%14.3) gemsitabin-platin, 3 hastaya (%10.7) vinorelbin-platin ve birer hastaya (%3.6) tek ajan platin, tek ajan paklitaksel tedavisi uygulanmıştı. Hastalar ortalama 4.8 ± 1.2 (minimum:3-maksimum:6) kür tedavi almıştı. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi alan hastalarda tedavi sonrası hastalık bulgusu saptanmadı. Takip süresince 7 hastada progressif hastalık gelişmişti. Bu grupta PFS 32 hafta (SD:2.9; %95GA: 26.2-37.8 hafta) olarak bulundu. Progresyon gözlenen grupta, 3 hasta adjuvan tedavi almamıştı. Bu hastalardan ikisi evre 1A idi. Diğer bir hasta evre 1B iken, PS 3 ve yaşı 75 olduğu için adjuvan tedavi almamıştı. Progresyon nedeniyle tedavi alan grupta, 3 hasta platin temelli kombinasyon, ve bir hasta tek ilaç almıştı. Cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan 3 hasta vardı. Bu hastaların ikisi evre 3A, biri evre 2A hastalığa sahip idi. Adjuvan tedavi alan hastalar arasında, monoterapi grubunda olan 2 hastadan biri takibin 43. haftasında hastalık progresyonuna (akciğer+kraniyal) bağlı ölmüştü. Kombinasyon tedavisi alan 14 hastanın hepsi takip süresince sağ idi. Adjuvan tedavi alan hasta grubunda GS 74.5+ ay olarak bulundu (takip süresince hastaların %50'sinde ölüm gerçekleşmediği için ortalama değeri verilemedi).

Radyoterapi 38 hastaya (%25,2) uygulanmıştı. Bu hastaların evrelere göre dağılımında, evre 2A'da 5 hasta (%13.2), evre 2B'de 1 hasta (%2.6), evre 3A ve 3B'de 11'er hasta (%28.9), evre 4'te 10 hasta (%26.3) yer almaktadır. Evre 3B ve 4 hastalığa sahip olanlarda radyoterapi palyatif amaçla yapılmıştır. Bu hastaların 13'ünde (%61.9) 1. basamak tedavi sonrası, 8'inde (%38.1) kemoterapi öncesi radyoterapi yapılmıştır. Evre 3A'da 2 hastada adjuvan amaçlı, 9 hastada ilk basamak tedavi olarak radyoterapi uygulanmıştır. Evre 2A ve 2B olan hastalarda

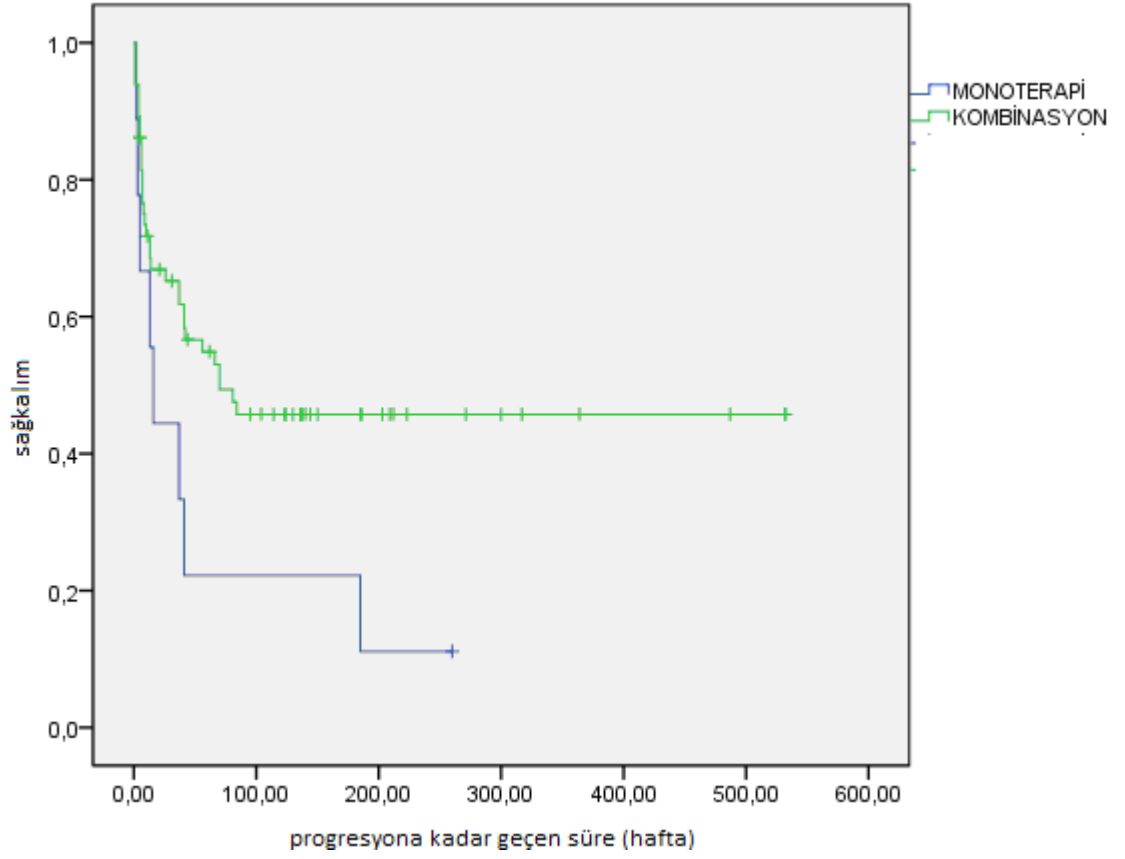
cerrahi uygulanmadığından dolayı radyoterapi yapılmıştır. Radyoterapi uygulananlar arasında, 16 hastaya eş zamanlı kemoterapi de verilmişti. Kullanılan kemoterapi rejimleri sıklık sırasına göre şöyledir; 8 hastada (%50) tek ajan platin, 3 hastada (%18.75) paklitaksel-karboplatin, ikişer hastada (%12.5) sisplatin-etoposid ve dosetaksel-platin, bir hastada (%6.25) vinorelbin-platin. Eş zamanlı tedavi alan hastaların arasında cerrahi sonrası radyoterapi uygulananlar yoktur.

Yüz yirmi hastanın 1. basamak kemoterapi bilgilerine ulaşıldı; 6 hasta genel durumu nedeniyle kemoterapi alamamıştı. Kalan 114 hastaya [4 hasta (%3.5) evre 2A, 1 hasta (%0.9) evre 2B, 13 hasta (%11.4) evre 3A, 22 hasta (%19.3) evre 3B, 74 hasta (%64,9) evre 4 idi] kemoterapi uygulanmıştı, ve bu hastalardan 105’inde ilaç bilgisine ulaşıldı. Bu hastaların dışında cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi alan 8 hastanın takibinde de progresyon görülmesi üzerine kemoterapi tedavisi planlanmıştı. Bu gruptaki 5 hastanın tanı anındaki evresi 3A iken, 3 hastanın 1A idi. Bu hastalara en fazla oranda paklitaksel-platin kombinasyonu (%43.8) uygulanmıştı. İkinci ve 3. sırada uygulanan kemoterapi rejimleri; gemitabin-platin (%32.4) ve dosetaksel-platin (%9.5) kombinasyonu idi. Diğer protokoller ve bunlara bağlı görülen yanıtlar ve oranları Tablo-14’te özetlenmiştir. Birinci basamak kemoterapi sonrası en sık parsiyel yanıt gözlenmiştir ve en fazla oranda paklitaksel-platin kombinasyonu ile sağlanmıştır (%52.1). Hastalar ortalama 4.4 ± 2.3 kür (minimum:1-maksimumu:16) kemoterapi almışlardı.

Tablo 14. Birinci basamakta uygulanan kemoterapi protokolleri, görülen yanıtlar ve oranları

	Gözlenen yanıt (hasta sayısı-%)		
Birinci basamak kemoterapi protokolü (%)	Stabil hastalık	Parsiyel yanıt	Progressif hastalık
Paklitaksel-platin (%43.8)	3 (%23.1)	25 (%52.1)	18 (%40.9)
Gemsitabin-platin (%32.4)	6 (%46.2)	14 (%29.2)	14 (%31.9)
Dosetaksel-platin (%9.5)	-	6 (%12.5)	4 (%9.1)
Paklitaksel (%4.8)	-	1 (%2.1)	4 (%9.1)
Erlotinib (%2.9)	1 (%7.7)	-	2 (%4.5)
Gemsitabin (%1.9)	1 (%7.7)	-	1 (%2.3)
Gemsitabin-platin-paklitaksel (%1.9)	-	2 (%4.2)	-
Pemetrexed (%1)	-	-	1 (%2.3)
Etoposid-platin (%1)	1 (%7.7)	-	-
Etoposid (%1)	1 (%7.7)	-	-

Birinci basamak kemoterapi alan hasta grubunda, TTP ortalama 66 hafta (SD:19.1; %95GA: 28.6-103.4 hafta) olarak bulundu. Bu grup içinde, monoterapi alan hastalarda TTP 16 hafta (SD: 4.5; %95GA: 7.2-24.8) iken, kombinasyon kolunda bu süre 70+ hafta idi. Tedavi kolları arasında progresyona kadar geçen süre farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.038$) (Şekil-3). Bu tedavi rejimlerinin genel sağkalıma olan etkisine bakıldığında, platin temelli kombinasyon tedavisinde süre 28 ay (SD:8.4; %95GA: 11.5-44.5 ay) iken, monoterapide 34.5+ ay bulundu. GS açısından iki tedavi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.86$).



Şekil 3. Birinci basamak tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre

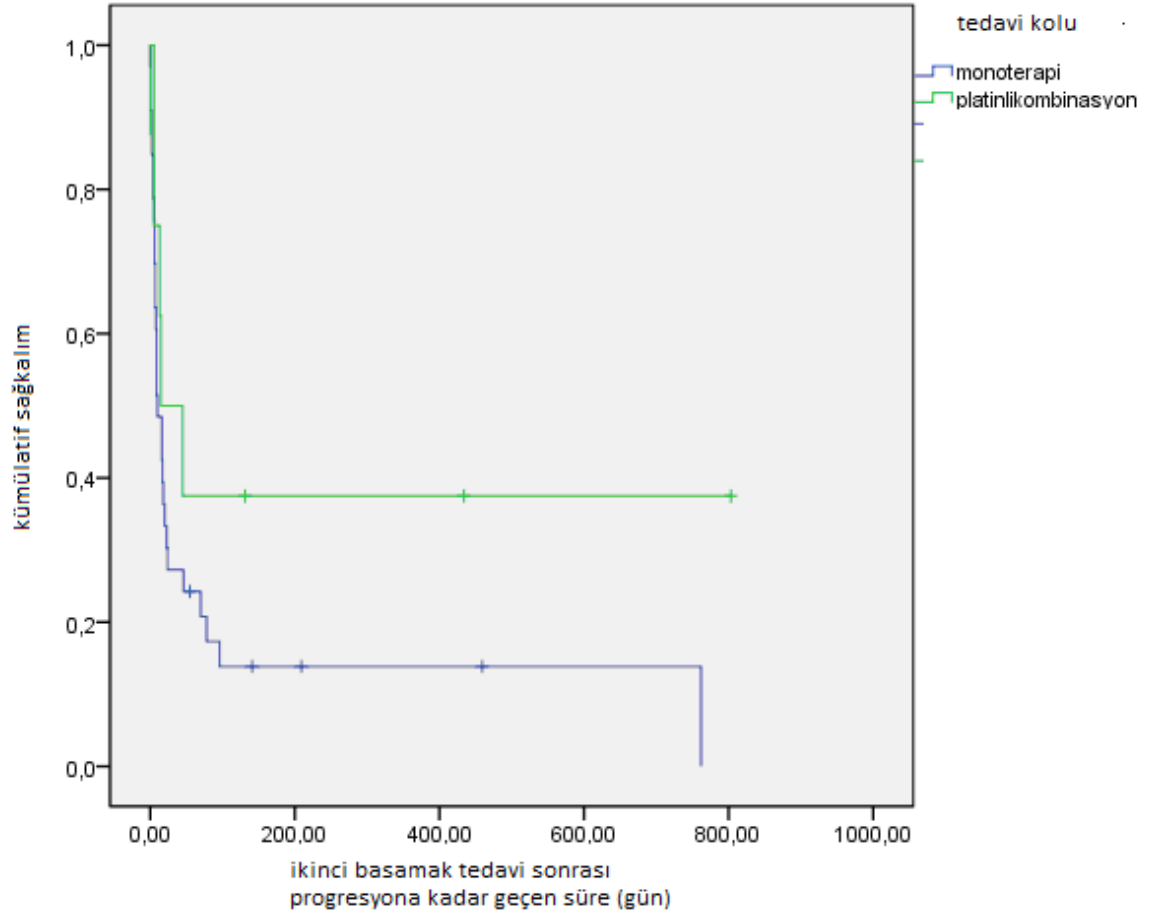
En sık progresyon gözlenen bölge tek başına akciğer (%29,8) idi. Beyine metastaz ve mevcut metastatik lezyonlarda progresyon 2. sıklıkta (%6,6) yer aldı. Tablo-15'te progresyon görülen alanların sıklık sırası ve oranları yer almaktadır. Progresyon görülen hastaların 24'üne (%15,9) progresyon sırasında radyoterapi, 5 hastaya da (%3,5) cerrahi tedavi uygulanmıştı. En sık uygulanan cerrahi sürrenalektomi (%2,1) idi. Bunu benzer oranlarda (%0,7) bir hastada sol pnömonektomi ve diğer hastada da kraniyal metastatik kitle eksizyonu takip ediyordu.

Tablo 15. Adjuvan ve 1. basamak tedavi sonrası progresyon gelişen alanlar

Progresyon yeri	Hasta sayısı (%)
Akciğer	56 (%37.1)
Sadece akciğer	45 (%29.8)
Akciğer + boyunda lenf nodu	1 (%0.7)
Akciğer + kemik	4 (%2.6)
Akciğer + kraniyal	3 (%2.0)
Akciğer + sürrenal	3 (%2.0)
Kalp	1 (%0.7)
Karaciğer	4 (%2.7)
Karaciğer + kraniyal	1 (%0.7)
Kemik	4 (%2.6)
Kraniyal	11 (%7.3)
Kraniyal + boyunda lenf nodu	1 (%0.7)
Supraklaviküler lenf nodu	1 (%0.7)
Sürrenal	2(%1.3)

Progresyon gözlenen 79 hastaya, 2. basamak kemoterapi planlanmıştı. Hastaların %77.6'sı tek ajan tedavi alırken, %22.4 kadarı platin içeren kombinasyon tedavisi almıştı. En sık uygulanan protokoller; erlotinib (%17.7), dosetaksel (%16.5), pemetrexed (%13.9), gemsitabin (%10.1) ve paklitaksel-platin kombinasyonu (%8.9) idi. Hastalar bunun dışında oral etoposid (%6.3), vinorelbin-platin kombinasyonu (%5.1), benzer oranlarda (%3.8) gemsitabin-platin kombinasyonu, pemetrexed-platin kombinasyonu, tek ajan vinorelbin, temozolamid ve paklitaksel kullanmışlardı. En az kullanılan tek ajan platin (%2.5) idi. Elli sekiz hastanın yanıt durumuna ulaşıldı, ve 38 hastada (%65.5) progressif hastalık, 9 hastada (%15.5) stabil hastalık saptanmıştı, 11 hastada (%19) parsiyel yanıt elde

edilmişti. Hastaların aldıkları tedavilere göre yanıt durumları tablo-16'da gösterilmiştir. En fazla progressif hastalık saptanmıştı. Progresyon bilgisine ulaşılan 41 hastada en fazla progresyon akciğerde görülmüştür (%20). İkinci basamak tedavi sonrası TTP 15 ± 4.48 hafta (minimum:6,22-maksimum:23,78) idi. İki hastaya destek tedavi, 32 hastaya 3. basamak tedavi uygulanmıştı, ve 7 hastanın bilgilerine ulaşılamadı. Hastalara % 62.5 oranında monoterapi uygulanmıştı, ve en çok kullanılanlar benzer oranlarla erlotinib ve pemetrexed (%18.2) idi. Bunu sırasıyla dosetaksel (%9.1), gemesitabin (%6.1), oral etoposid ve paklitaksel (%3) takip etmekte idi. Platinli temelli kombinasyon rejimleri %37.5 oranında kullanılmıştı. En fazla uygulananlar; benzer oranlarla paklitaksel-platin, vinorelbin-platin ve pemetreksed platin (%9.1) kombinasyonları idi. Daha nadir olarak da etoposid-platin (%6.1) ve gemesitabin-platin (%3) kombinasyonları uygulanmıştı. İkinci basamak tedaviler, platin temelli kombinasyon rejimi ve monoterapi olarak ayrıldığında; bu tedavilerle progresyona kadar geçen ortalama süre sırasıyla 44.41 hafta (%95 GA; 6.65-82.1) ve 17.45 hafta (%95 GA; 4.3-30.6) saptandı, ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.194$) (Şekil-4). Üçüncü basamak tedavi ile edilen yanıt oranları Tablo-17'de gösterilmiştir. Yirmi hastada yanıt durumuna ulaşıldı. En fazla progressif hastalık görüldü (%60), bunu %25 ile parsiyel yanıt takip etti. Sadece 6 hasta 4. basamak tedavi almıştı. İki hastaya erlotinib, birer hastaya da dosetaksel, pemetreksed, vinorelbin ve gemesitabin-platin kombinasyonu uygulanmıştı. Bu hastaların 3'ünde progressif hastalık, birinde parsiyel yanıt gözlenmişti, ve 2 hastanın yanıt durumuna ulaşılamadı. Parsiyel yanıt tek ajan pemetreksed ile elde edilmişti.



Şekil 4. İkinci basamak tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre

Tablo 16. İkinci basamak tedavi rejimleri ve yanıt durumları

Tedavi protokolu	Yanıt durumu (hasta sayısı-%)		
	Stabil hastalık	Parsiyel yanıt	Progressif hastalık
Monoterapi	5 (%11.1)	8 (%17.8)	32 (%71.1)
Platin bazlı kombinasyon	4 (%30.8)	3 (%23.1)	6 (%46.2)

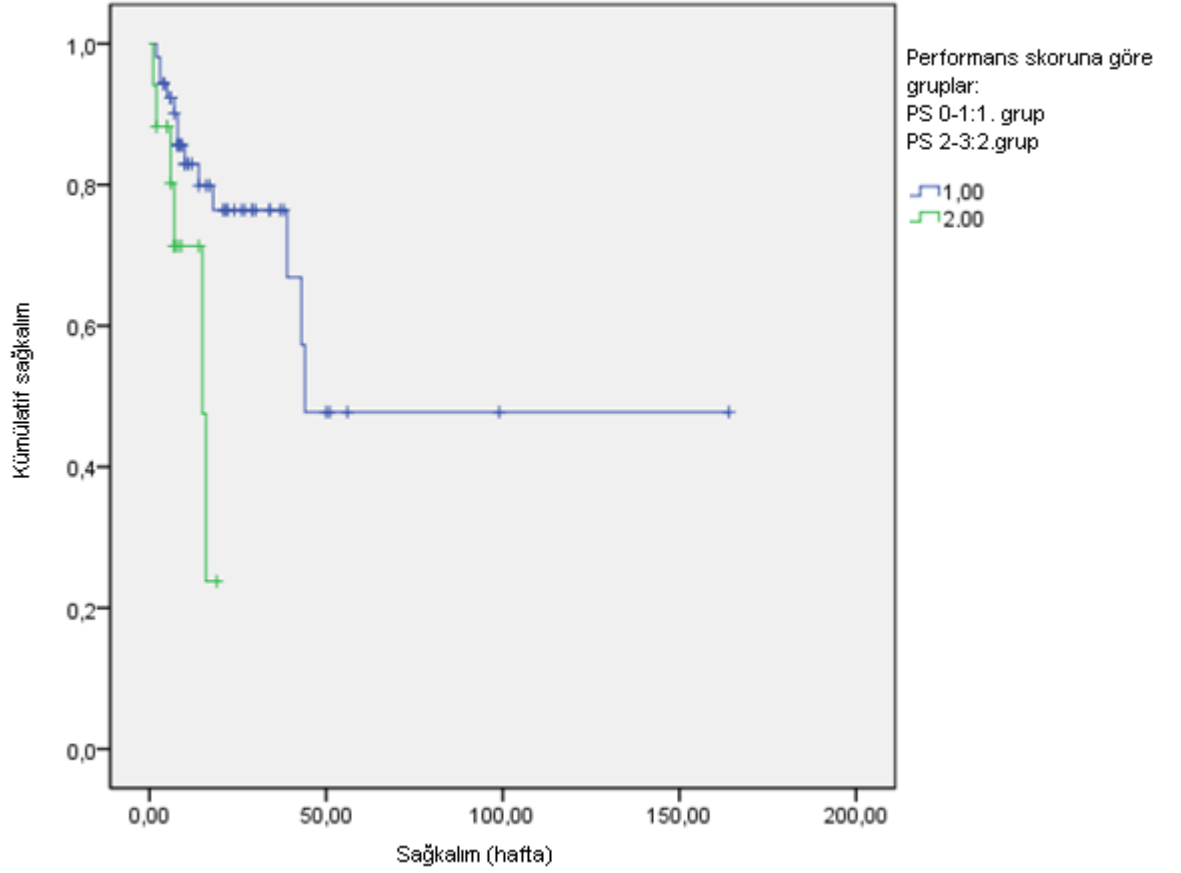
Tablo 17. Üçüncü basamak tedavi rejimleri ve yanıt durumları

Tedavi protokolu	Yanıt durumu (hasta sayısı-%)		
	Stabil hastalık	Parsiyel yanıt	Progressif hastalık
Monoterapi	2 (%18.2)	2 (%18.2)	7 (%63.6)
Platin bazlı kombinasyon	1 (%11.1)	3 (%33.3)	5 (%55.6)

4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ

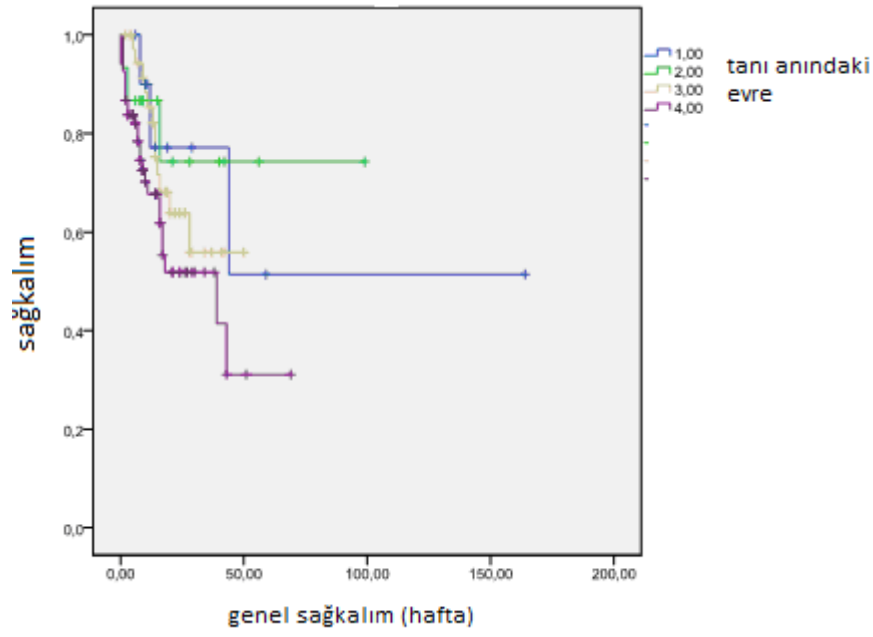
Cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapi alan hastalarda, progresyona kadar geçen süre 32 hafta (SD:2.9; %95 GA: 26.2-37.8 hafta), genel sağkalım 74.5+ay olarak bulundu. Tanı anındaki evre nedeniyle lokal ileri veya metastatik hastalığı olup, cerrahi uygulanamayan ve kemoterapi ile tedaviye başlanan hastalarda TTP 66 hafta (SD:19.1; %95GA: 28.6-103.4 hafta) olarak bulundu [monoterapi grubunda 16 hafta (SD: 4.5; %95GA: 7.2-24.8), kombinasyon kolunda 70+ hafta] ($p<0.05$) (Şekil-3). GS platin temelli kombinasyon tedavisinde 28 ay (SD:8.4; %95GA: 11.5-44.5 ay), monoterapide 34.5+ ay bulundu. GS açısından iki tedavi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.86$).

Hastaların sadece performans skorlarının genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulundu. PS 0 ve 1 olan hastalarla, 2 ve 3 olan hastaların sağkalımları karşılaştırıldı. Birinci grupta ortalama 92.44+ haftalık (%95 GA; 58.00-126.88 hafta) GS elde edilirken, 2. grupta bu değer 13.16+ hafta (%95 GA; 9.91-16.42 hafta) olarak bulundu ve bu iki süre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Şekil-5).



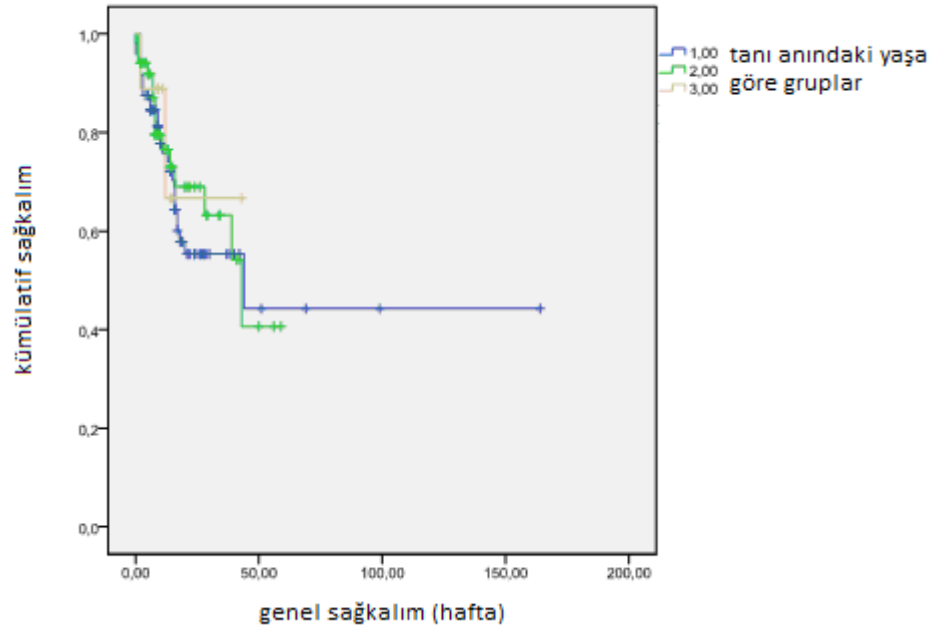
Şekil 5. Performans durumunun sağkalıma etkisi

Hastaların tanı anı evrelerine göre sağkalım farkı olup olmadığı araştırıldı. Hastalar 4 evreye göre gruplandı fakat aralarında sağkalım farkı yaratacak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-6) ($p=0.99$). Tanı anı evre 1 ve 2 beraber, evre 3 ve 4 beraber değerlendirildi, ve GS'a olan etkilerine bakıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$). Bu durumun genel sağkalıma etkisi de zaten beklenmiyordu. Çünkü: bu hastalarda, tanı anında erken evre olanlarda takip sırasında metastatik hastalık gelişmişti ve değerlendirme sırasında evre 4 hastalıkları vardı.



Şekil 6. Tanı anındaki evrelere göre genel sağkalım

Hastalar yaş gruplarına ayrıldı. Birinci grup, 65-69 yaş arası; 2. grup, 70-79 yaş arası; 3. grup 80 yaş ve üzeri olarak kabul edildi. Bu gruplar arası GS açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Şekil-7) ($p=0.831$).



Şekil 7. Tanı anındaki yaş gruplarına göre genel sağkalım

Hastaların Charlson komorbidite indeksleri 2-7 arasında değişmekteydi. Bu indeksin GS üzerine herhangi bir etkisi bulunmadı ($p=0.431$).

5. TARTIŞMA

Yeni tanı alan akciğer kanseri olgularının %50'den fazlası 65 yaş üstündedir ve bunların da %30-40 kadarı 70 yaş üstündedir (66,67). Hasta grubumuzda, 65-70 yaş arası hastalar tüm grubun %55'ini oluştururken, bu oran 70-80 yaş arası hastalarda %39 olarak bulunmuştur. Seksen ve üstü yaş grubundaki hastalar tüm grubun %6'sını oluşturmaktadır. Bu yüksek oranlara rağmen yaşlı hastalar bu konuda en az araştırılan gruptur. Yaşlanma ile beraber önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bunlar arasında; renal ve immün sistem işlev bozukluğu ve kemik iliği yetmezliği yer alır. Tüm bunlar, yaşlı hastaların sistemik tedaviye toleransını doğrudan etkilemektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda sık görülen komorbid durumlar da buna katkıda bulunarak tedaviye bağlı toksik etkileri arttırırlar (68).

Yaşlı hastalar kemoterapi dahil genel olarak onkolojik açıdan uygulanan herhangi bir tedaviyi tolere etmede güçlük çekmektedirler. Bunu en iyi gösteren analizlerden biri 2007 yılında SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) veri tabanı kullanılarak yapılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır: 1.grup 70 yaş ve altı, 2.grup 70-79 yaş arası ve 3. grup 80 yaş ve üstü hastaları içermektedir. Aynı sırayla bakıldığında cerrahi (%10, %11, %5), radyoterapi (%27, %24, %21) ve kombine cerrahi ve radyoterapi (%42, %37, %27) uygulamaları artan yaşa paralel azalma göstermektedir. Sonuç olarak 5-yıllık GS yaş arttıkça anlamlı şekilde azalmaktadır (%15.5, %12.3, %7.4) ($p<0.05$). Tanı anındaki hastalık evresi sağkalım ilişkisinde, yaşın etkisi oldukça belirgindir. Çünkü: en iyi sağkalım 1. grupta evreden bağımsız olarak gözlenmektedir. En kötü sağkalım 3. grupta gözlenmektedir (69). Yaş ve komorbid durumların tedaviye olan etkisini inceleyen başka bir analizde, ortalama yaşın 74 olduğu 20.511 hastanın verileri incelenmiştir. Hastalara kılavuzların önerdiği ilk basamak tedaviler uygulanmıştır. Yaş arttıkça; lokal hastalıkta cerrahinin, metastatik hastalıkta ise kemoterapinin uygulama oranlarının, evreden bağımsız olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmektedir. Benzer

şekilde, fakat daha az oranda komorbidite artışıyla tedavi uygulama oranının tüm evrelerde azaldığı bulunmuştur (70). Bizim hasta grubumuzda; lokal hastalığı olup cerrahi uygulanmayan veya lokal ileri hastalığı olup konkomitan kemoradyoterapi uygulanmayan hasta yoktur. Verisine ulaşamadığımız için bu gruba dahil edilemeyen, 65 yaş üstü KHDAK tanısına sahip diğer hastalar arasında endikasyonu olmasına rağmen komorbiditeleri ve/veya performans durumu nedeniyle uygun tedaviyi alamayan hastalar olmalıdır. Fakat yeterli veri olmadığı için bu hastalar, mevcut gruba dahil edilememiştir. Bu nedenle, tedavi uygulanabilirliği açısından yaşın ve/veya komorbid durumların karşılaştırılması yapılamamaktadır.

Yaşlı hastalarda cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedaviler ile ilgili olarak; Früh ve arkadaşlarının, komplet rezeksiyon yapılan yaşlı KHDAK olgularında sisplatin temelli tedavi sonuçlarını incelediği çalışmada hastalar 3 yaş grubuna ayrılmışlardır: 1. grup 65 yaş ve altı, 2.grup 65-69 yaş arası, 3. grup 70 yaş ve üstüdür. Bu gruplar arasında, 1. grup hastalarda daha çok pnömonektomi yapılmıştır Postoperatif radyoterapi uygulanan hastalar daha çok 1. ve 2. grup hastalardır. Yaş arttıkça hastaların aldığı sisplatin dozu ve kemoterapi siklus sayısı azalmıştır. Sağkalım sonuçlarına bakıldığında; yaşın, tedaviye ve dolayısıyla olaysız ve genel sağkalıma herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Buna göre çalışmaya dahil edilen yaşlı hastalar, daha düşük dozda platin ve daha az sayıda kür alsalar da, gençlerle aynı sağkalım avantajını elde etmişlerdir. Yaş grupları arasında akciğer kanserine bağlı olan ve olmayan ölümler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (71). Adjuvan kemoterapi ile yaş arasında olumsuz etkileşim olmadığını gösteren başka çalışmalar da vardır (72,73). Geriye dönük bir çalışmada, 50 yaşından genç hastaların %56'sı adjuvan tedavi alırken, bu oranın 70 yaşından büyük hastalarda %16'ya düştüğü görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; daha genç hastalar, komorbiditesi daha az olan hastalar ve evre 2-3 hastalar daha fazla oranda adjuvan kemoterapi almıştır (74). Bunun dışında adjuvan tedavinin üstünlüğünü göstermeyen çalışmalar da vardır. Bunlardan bir tanesinde, Sigel ve arkadaşları 65 yaş üstü, T4N0/N1M0 KHDAK nedeniyle opere olan hastalarda platin temelli kombine adjuvan tedaviyi incelemişlerdir. Adjuvan tedavi alanlarla almayanlar arasında, GS ve akciğer kanserine bağlı sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark

bulunmamaktadır. Üstelik adjuvan tedavi alan hastalarda anlamlı derecede daha fazla toksik olay görülmektedir (75). JBR.10 çalışmasında yaşlı hastalarda adjuvan vinorelbin-sisplatin kombinasyonu araştırılmaktadır. Hasta özelliklerine bakıldığında, 65 yaş altı hastalar daha fazla oranda daha iyi performans skoruna sahiptir. Altmışbeş yaş üstü hastalar arasında PS 1 olanlar, 0 olanlara göre daha fazladır. Yaşlı hastalar, 65 yaş altı hastalara göre daha az dozda ve doz yoğunluğunda sisplatin ve vinorelbin almaktadırlar. Buna rağmen 2 grup arasında GS ve hastalık spesifik sağkalım arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (RO sırasıyla 0.77 ve 0.88). Bu çalışmada 75 yaş üstü hastalar arasında bir alt grup analizi yapıldığında, genel sağkalımın adjuvan kemoterapiye rağmen diğer gruplara göre daha kötü, fakat hastalık spesifik sağkalımın benzer olduğu bulunmaktadır (62,67). Bu durum; >75 yaş hasta grubunda, akciğer kanseri dışı nedenli ölümlerin diğer yaş gruplarına göre daha sık gözlenmesidir. Altmış beş yaş üstü hastalarda malign nedene bağlı olmayan ölüm sıklığı %21.1 iken, >75 yaş üstü hastada bu oran %50'ye ulaşmaktadır. Bizim hastalarımızın analizinde, adjuvan tedavi alan hastaların büyük çoğunluğu (%88.2) platin temelli kombinasyon tedavisi almıştır. Bu tedavi en sık paklitaksel-platin kombinasyonu (%28.6) şeklinde uygulanmıştır. Adjuvan tedavi alan hastalar arasında da sadece 4 olguda takip süresince progresyon görülmüştür. Progresyon en sık akciğerde (%29.8) gözlenmiştir. Progresyon görülen hastalar daha çok kombinasyon kolundadır. Bu durum kombinasyon tedavisi alan hastaların, monoterapi alanlara göre sayıca daha fazla olmasına bağlanabilir. Progresyon görülen 4 hastadan 3'ü kombinasyon tedavisi, biri monoterapi almıştır. Progresyon gözlenen hasta sayısının az olmasının da bu sonuca etkisi bulunmaktadır. Adjuvan tedavi sonrası PFS 32 hafta (SD:2.9,%95 GA:26.2-37.8 hafta), GS 74.5+ ay bulunmuştur. Tedavi kolları arası sağkalım farkı, hasta sayısı adjuvan grupta az olduğu için incelenememiştir.

Yaşlı KHDAK olgularında, tek ajanla kantitatif ve kalitatif yarar sağlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (76). Bunun yanında bazı çalışmalarda, kombine tedavilerin monoterapilere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Kombine tedaviler içeren çalışmaların çoğunda toksik etkiler de artmaktadır (77). Yaşlı hastalarda tedavi etkinliğini araştıran çalışmalardan ilki, vinorelbin ile yapılan ELVIS (The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study

Group) çalışmasıdır. Bu çalışmada evre 3B ve 4 KHDAK olup 70 yaş ve üstü hastalar tedavi açısından 2 gruba ayrılmaktadır; 1. grup vinorelbin alırken, 2. gruba destek tedavi verilmektedir. Ortanca sağkalım 21 haftadan, vinorelbin ile 28 haftaya uzamaktadır. 1-yıllık sağkalım oranı tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla %32 ve %14'tür. Bu çalışmada yaşlı hastalarda tedavi ile sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmektedir (76,78). Gridelli ve arkadaşlarının çalışmasında da, 70-80 yaş arası, KHDAK evre 3B ve 4 hastalığı olan ve PS 0-2 hastalara tek ajan vinorelbin uygulanmaktadır. Yaş ile vinorelbin toksisitesi, ve sağkalıma etkisi arasındaki ilişki incelenmektedir. Ortanca sağkalım 36 hafta, 1-yıllık sağkalım da ELVIS çalışmasına yakın (%36) bulunmuştur. Yaşın toksisite veya sağkalıma herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (79). Bizim hastalarımız 1.basamak tedavi olarak platin temelli kombinasyon tedavilerini daha fazla oranda (%88.6) almıştır. Bunlar arasında da en sık olarak paklitaksel-platin kombinasyonu (%43.8) uygulanmıştır. Monoterapi alan hastalar sadece %11,4'lük bir kesimdir. Büyük olasılıkla genel durumları nedeniyle tedavi başlanamayan hastalar veri eksikliği nedeniyle analizimize girememişlerdir. Tedavi başlanmayan hastalar, genel durumları nedeniyle veya başka merkezlere yönlendirilmiş olmaları nedeniyle takip edilememekte ve bu durum analizi olumsuz etkilemektedir. Birinci basamak kemoterapinin progresyona kadar geçen süreye olan etkisine bakıldığında, kombinasyon kolu istatistiksel olarak daha iyi sonuca sahiptir. Genel sağkalıma etkisine bakıldığında ise, monoterapi ve kombinasyon kolu arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bizim sonuçlarımızda PFS (kombinasyon kolunda 70+ hafta, monoterapi kolunda 16 hafta),ve GS (kombinasyon kolunda 28 ay, monoterapi kolunda 34.5+ ay) sonuçları yukarıdaki çalışmalardan daha iyi gözükmektedir. Hem sağkalım sonuçlarımızın daha iyi olması, hem de monoterapi kolunda genel sağkalımın kombinasyon koluna benzer çıkmasının muhtemel nedeni, monoterapi kolundaki hastaların daha sonraki basamaklarda kombinasyon tedavisi alan hastalara göre daha fazla oranda tedavi almalarıdır. Birinci basamak tedavi ile başlayan hastaların %58.3'ü 2. basamak, bunların %42.8'i 3. basamak ve bunların da %33.3'ü 4. basamak tedavi almışlardır. Kombinasyon kemoterapisi ile başlayanlar da ise bu oranlar sırasıyla %62.7, %35.9 ve %17.3'tür. Bu sonuçlara göre monoterapi ile başlayan hastalar daha fazla oranda diğer tedavi basamaklarına

devam edebilmişlerdir. Kombinasyon kolunda ise bu oran gittikçe azalmaktadır. İlk basamakta monoterapi alan hastaların daha sonra tedaviye devam etmesi kombine tedavi alabilecek hastalara önyargı ile yaklaşıldığını düşündürebilir. Bununla beraber sonuçlarımız dikkate alınarak hastaların bu yaklaşımdan zarar görmediği de öne sürülebilir. Monoterapinin ardışık veya aralıklı olarak uygulanmasının ileri yaşlarda, komorbiditesi olan ve PS 2 -3 hastalar için uygun bir yöntem olduğu görüşü verilerimizce de desteklenmektedir. Merkezimizde, adjuvan ve 1. basamak tedavi dışındaki tüm tedavi basamaklarında monoterapi daha fazla oranda kullanılmıştır. İkinci basamak tedavide %77.6 oranında (en sık erlotinib), 3. basamak tedavide %62.5 oranında (en sık benzer oranda erlotinib ve pemetreksed), 4. basamak tedavide de %83.4 oranında monoterapi (en sık erlotinib) kullanılmıştır. Hedefe yönelik ilaçların kemoterapötik ajanlara oranla daha çok tercih edildiği ortaya çıkmaktadır. Bunda yukarıda belirtildiği gibi hastalara ve hastalığa ait olumsuz faktörlerin rolü vardır ve ikinci basamak tedavi sonrası progresyona kadar geçen süreye bakıldığında monoterapi ile kombinasyon kolu arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmaması da bu tercihi destekler görünmektedir. Kemoterapide tek ilaç kullanımı ve hedefe yönelik ilaçlar toksisite profilleri de dikkate alınınca her açıdan daha uygun görünmektedirler (Şekil-4).

Hastalarımızın analizinde, 1. basamak tedavide hastaların %88.6 kadarı platin temelli kombinasyon tedavisi almıştır. En fazla uygulanan rejim paklitaksel-platin (%43.8) kombinasyonudur. Klinik yanıt (stabil hastalık+parsiyel yanıt) platin kombinasyonunda daha fazla görülmektedir. Bunun sebebi daha fazla sayıda hastanın kombinasyon kolunda yer alması olabilir. Bunun daha büyük bir olasılıkla kombinasyon başlanan hastaların zaten daha iyi PS'ları olduğu için daha iyi yanıtı ve uzun sağkalım beklenen hastalar olmalarından kaynaklandığı düşünülebilir. Hastaların kombinasyon kolu ve monoterapi koluna göre dağılımı açısından PS bakımından fark yoktur ve hastalar takip süresinin sonunda daha fazla oranda ileri evrede bulunmaktadır. Bunlara göre hastalara daha fazla oranda kombinasyon kemoterapisi başlanmıştır. Kombinasyon tedavisi alan 93 hastanın 57'sinde (%61.2) klinik yanıt elde edilirken, monoterapi kolundaki 12 hastadan sadece 4'ünde (%33.3) bu yanıt görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.06$). Hensing ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada 70 yaş

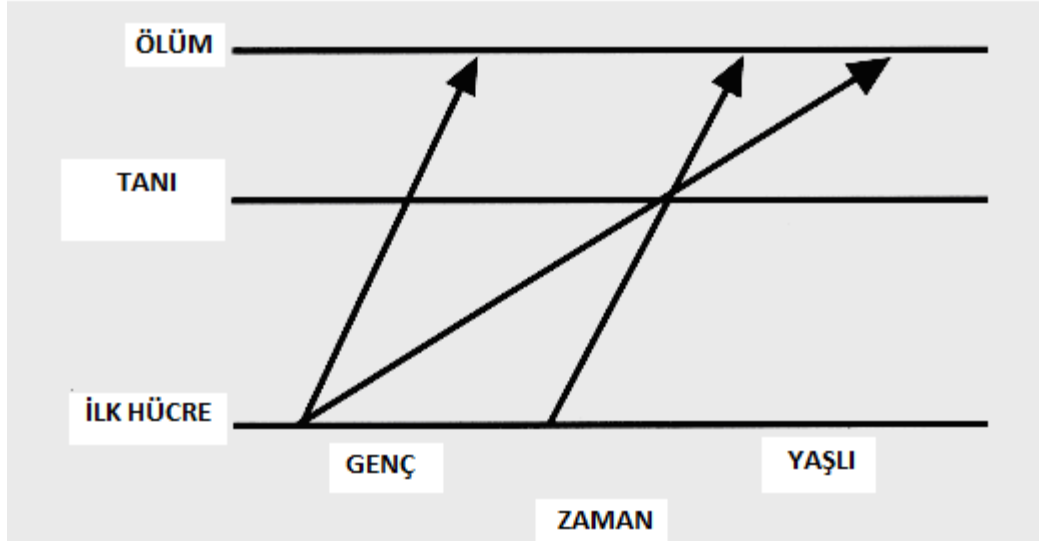
(<70 ve $\geq$ 70 yaşı) sınır olarak alınmış ve hastalar 2 tedavi koluna ayrılmıştır. Hastalar 4 kür paklitaksel-karboplatin alıp izleme alınmakta veya hastalık progresyonuna kadar aynı tedaviyi almaktadırlar (nüks eden idame kolu ve ara verilenler dahil). İkinci basamakta tek ajan paklitaksel uygulanmaktadır. Genel yanıt oranı açısından yaş grupları arasında fark bulunmamaktadır. Yaşlı hasta grubunda hastalık progresyonuna kadar geçen ortalama süre daha uzun olmakla beraber (70 yaş ve üstü hastalarda 4.8 ay, <70 yaş hastalarda 3 ay), bu fark genel sağkalıma yansımamaktadır. İkinci basamak paklitaksel tedavisi sonrası genel yanıt oranları ve progresyona kadar geçen zaman açısından anlamlı fark yoktur. Yetmiş yaş ve üstü hastalar kombinasyon tedavisini de, 70 yaş altı hastalara benzer şekilde tolere etmektedirler, sadece halsizlik şikayeti daha yaşlı hastalarda daha fazla oranda görülmektedir. Paklitaksel-karboplatin kombinasyonunun, yaşlı hastalarca iyi tolere edilen ve 70 yaş altı hastalara benzer sağkalım elde edilen bir tedavi rejimi olduğu sonucuna varmışlardır (80). Schiller ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize çalışmada; 4 kemoterapi protokolu (paklitaksel-sisplatin, gemicitabin-sisplatin, dosetaksel-sisplatin, paklitaksel-karboplatin) karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmada ortalama yaş 63'tür, ve 70 yaş üstü populasyon ile ilgili bir altgrup analizi yoktur. Hiçbir protokolün sağkalım açısından birbirine üstünlüğü gösterilememektedir. Paklitaksel-karboplatin protokolu, daha az oranda toksik etkilere neden olduğundan ECOG tarafından bu çalışmadan sonraki çalışmalarda referans rejim olarak kabul edilmektedir (56). Bizim hasta grubumuzda da, 1. (%43.8) ve 2. basamak tedavide (%4.6) kombinasyon kolunda en fazla kullanılan paklitaksel-platin rejimidir. Bunun yanında birçok farklı tedavi alt grubu olduğundan, ve her grupta hasta sayısı az olduğundan, protokoller arası etkinlik karşılaştırılması yapılamamıştır. Platin bazlı kombinasyon etkinliğini araştıran çalışmalarda objektif yanıt oranı genel olarak %22-50 arasında, ortalama sağkalım 5.8-12.6 ay arasında değişmektedir (67,81). Vinorelbin-sisplatin kombinasyonunu, başka sisplatin temelli kombinasyonlarla karşılaştıran TAX 326'ya ait alt grup analizinde daha önce kemoterapi almamış, evre 3B ve 4 KHDAK tanısı olan hastalar, 65 yaş sınır kabul edilerek 3 protokole randomize edilmektedirler: dosetaksel-sisplatin, dosetaksel-karboplatin ve vinorelbin-sisplatin. Tüm tedavi protokolleri için genç ve yaşlı grupta alınan kür sayısı ve doz yoğunluğu benzerdir.

Sağkalım sonuçlarına bakıldığında, dosetaksel-sisplatin ile ortalanca sağkalım ve 1-yıllık sağkalım oranı 12.6 ay ve %52 iken, vinorelbin-sisplatin ile 9.9 ay ve %41'dir. Dosetaksel-karboplatin ise vinorelbin-sisplatin ile benzer sağkalıma neden olmaktadır (9 ay ve %38). Buna göre yaşlı hastalar, dosetaksel-sisplatin tedavisini artmış nonhematolojik toksisite ile alabilmektedirler. Her bir tedavi protokolünün yaşa göre etkisine bakıldığında, sağkalım sonuçları 65 yaş altı ve üstü hastalarda benzerdir (82). Sisplatin temelli kombinasyon tedavilerinin birbirine üstünlüğünü araştıran ve Türkiye'de yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü hastalarda gempitabin-sisplatin, dosetaksel-sisplatin ve paklitaksel-sisplatin etkinliği karşılaştırılmış, ve 3 grup arasında objektif yanıt oranı (%36.7, %41.7, %33.3), genel sağkalım (7.1 ay, 7.4 ay, 7.1 ay) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (81).

Kombinasyon tedavisini, tek ajan tedavi ile karşılaştıran CALGB 9730 çalışmasında genel yanıt oranları tek ajan paklitaksel ve paklitaksel-karboplatin kombinasyonu ile sırasıyla %17 ve %30'dur ($p<0.05$). GS açısından tedavi kolları arası bir fark bulunmamaktadır. Yaşlı hasta grubu (>70 yaş) incelendiğinde; 1-yıllık sağkalım tek ajan ve kombinasyon kolunda %31 ve %35 olarak bulunmaktadır ($p>0.05$). Bu değerler genç hasta grubundaki (<70 yaş) değerler ile benzerdir. Bu çalışmada yaşlı hastaların tedaviyi gençlere benzer tolere ettiği gösterilse de, yazarlar bu durumu çalışmaya seçilmiş hastaların alınmış olmasıyla açıklamışlardır (77,83). Karboplatin-paklitaksel etkinliğini karşılaştıran başka bir çalışmada, hastalar bu kombinasyon dışında tek ajan gempitabin veya vinorelbin almaktadırlar. Performans skorları 0-2 arasında değişen, 70-90 yaş arası hastalarda artmış toksisite göstermekle beraber kombinasyon tedavisi daha iyi genel yanıt oranı ve ortalanca PFS sağlamaktadır ($p<0.0001$). Yanıt oranı da kombinasyon kolunda monoterapiye göre daha iyi bulunmaktadır (%27.1 vs %10.2). Bu çalışmada genel sağkalımı olumlu yönde etkileyen diğer faktörler arasında; performans skorunun 0-1 olması, randomizasyon öncesi %5 ve daha az kilo kaybı, evre 3 hastalık yer almaktadır (84). Kombinasyon tedavisinin üstünlüğünü gösteren Frasci ve arkadaşlarının çalışmasında da komorbidite indeksinin sağkalıma anlamlı etkisi bulunmuştur (85). Bizim çalışmamızda genel sağkalımı etkileyen tek faktör PS olarak bulunmuştur. PS 0 ve 1 olan hastaların GS, 2 ve 3 olan hastalara göre anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (Şekil-5). Bunun dışında tanı anında evre (Şekil-6), hastaların yaş

grupları (Şekil-7) ve komorbidite indeksleri GS üzerinde istatistiksel anlamlı herhangi bir etkiye sahip değildir. Bunun nedeni, hastalar evre, yaş grupları ve komorbidite indekslerine göre gruplandığında, her bir alt grupta az sayıda hasta yer almaktadır ve istatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırma yapmak için yeterli hasta sayısı sağlanamamaktadır. Karboplatin içeren başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (83).

MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) çalışmasında kombinasyon tedavisinin monoterapiye karşı üstünlüğü gösterilememiştir (66,83,86). MILES çalışmasında, 70 yaş ve üstü ileri evre KHDAK tanısı olan hastalar 3 tedavi koluna ayrılmışlardır: 1. grup gemsitabin-vinorelbin, 2. grup tek ajan vinorelbin ve 3. grup tek ajan gemsitabin. Progresyon görüldüğü takdirde hastalar 2. basamak tedavi almışlardır. Grupların ortanca sağkalımı sırasıyla 30 hafta, 36 hafta ve 28 hafta olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, kombinasyon tedavisi hem genel sağkalımda, hem de progresyona kadar geçen zaman da avantaj sağlamamaktadır. Yazarlar kombinasyon tedavisinin daha etkin olmaması ile ilgili birkaç hipotez öne sürmüşlerdir. Bunlardan birincisi, kombinasyon tedavisinde toksisitenin artmasıyla beraber etkinliğin azalmasıdır. Diğer bir neden, 2. basamak tedaviler nedeniyle arada istatistiksel anlamlı bir sağkalım avantajı görülmemesidir. Son olarak da, kombinasyon tedavisindeki ajanların farklı mekanizmalarla etki ederek, belki de birbirlerinin etkinliğini azalttığıdır (86). Bizim hasta grubumuzda, 1. basamak tedavi sonrası PFS, kombinasyon kolunda monoterapi koluna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha uzundur (70+ hafta ve 16 hafta; $p=0.038$). Fakat bu olumlu etki genel sağkalımda gözlenmemiştir. Bu sonuca göre hasta grubumuzda monoterapi kolu da kombine tedaviye eşdeğer etkiye neden olmuştur (28 ay ve 34.5+ ay; $p=0.86$). Bu çelişkili sonuçların temelinde yaş arttıkça tümör biyolojisinin değişmesi ve daha yavaş seyir göstermesi etkili olabilir (Şekil-8).



Şekil 8. Tümör biyolojisinin yaşa bağlı değişimi

ECOG 5592 çalışmasında, 70 yaş sınır alınarak hastalar 2 gruba ayrılmaktadır. Evre 3B ve 4 hastalığı olup, daha önce kemoterapi almayan hastalar sisplatin ek olarak etoposid veya paklitaksel almaktadırlar. Yaş grupları arasında kemoterapi dağılımı, yanıt, GS, PFS ve toksisite profilleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (87). Buna göre yaşlı hastalarda sisplatin temelli tedavilerin düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Yaşlı hastalarda ikinci basamak tedavi ile ilgili çalışmalar genel olarak sınırlı sayıdadır. Geriye dönük analiz sonuçları dikkate alındığında, sadece yaş 2. basamak tedavi uygulanmasını engellememelidir şeklinde öneriler görülmektedir. Daha önce tedavi almış hastalara 2. basamak tedavide pemetreksed veya dosetaksel uygulanmıştır. Tedavi kolundan bağımsız olarak, yaş grupları arasında objektif yanıt oranları, progresyona kadar geçen zaman ve GS açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Pemetreksed daha iyi tolere edildiğinden ve sağkalım benzer olduğundan, geriye dönük bir analiz olmakla birlikte, yaşlı hastalarda daha uygun bir seçim olabileceği söylenmektedir. (83,88). İkinci basamak tedavi etkinliğini ve sonuçlarını inceleyen başka bir çalışmada, 70 yaş sınır olarak alınmıştır. Birinci basamak tedavisi başarısızlıkla sonuçlanan hastalara, çeşitli ikinci basamak tedaviler uygulanmıştır. Bunlar arasında; dosetaksel ±

ifosfamid/gemcitabin/tegafur-urasil, gemcitabin $\pm$ tegafur-urasil/vinorelbin, gefitinib $\pm$ vinorelbin yer almaktadır. 70 yaş altı ve üstü hastalar arasında, objektif yanıt oranı (%24 ve %19, $p=0.2$), hastalık kontrol oranı (%68 ve %68, $p=0.9$), ortalanca progresyonsuz süre (4.1 ve 4.4 ay, $p=0.08$), ortalanca sağkalım (9.3 ve 8.3 ay, $p=0.5$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Her bir yaş grubu içinde, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ile karşılaştırıldığında, tedaviler arasında yanıt ve hastalık kontrol oranı, ortalanca sağkalım ve progresyona kadar geçen zaman açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İkinci basamak tedavi sonrası TTP yaklaşık 4 aydır. Bu süre kombinasyon kolunda, monoterapiye göre daha uzun olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.194$). Hastalar, 2., 3. ve 4. basamaklarda sırasıyla %77.6, %62.5 ve %66.6 oranında monoterapi almışlardır. Monoterapi olarak da en sık erlotinib almışlardır. Buna göre yaşlı hastalarda 2. basamak tedavi, kemoterapi veya daha az toksisite profili ile hedefe yönelik tedavi şeklinde uygulanabilir (89).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Erken evre hastalıkta, cerrahi, yaşlı grup için de standart tedavi kabul edilmektedir. Yaptığımız analize dahil olan hastalarda, cerrahi uygun şekilde yapılmıştır. Sonrasında adjuvan tedavi uygulanmasında sınırlı sayıda hastada sorun olmuştur. Bu hastalar yaş, PS ve histoloji nedeniyle adjuvan tedavi alamamışlardır.
- 2- Lokal ileri hastalıkta, seçilmiş yaşlı hastalarda artmış toksisite riskine rağmen konkomitan kemoradyoterapi önerilebilir (90). Hastanın yaşından ziyade, performans durumu uygun olduğu takdirde bu tedaviyi tolere edebilmektedir. Buna göre, uygun olan hastalarda endikasyon dahilinde konkomitan kemoradyoterapi tedavisinden sadece yaş temelinde kaçınılmamalıdır. Bununla birlikte tedavi sırasında hasta kombinasyonu tolere edemezse tek ilaç kullanımı kaçınılmaz olmaktadır.
- 3- Metastatik hastalık nedeniyle uygulanan 1. basamak kemoterapide en fazla platin bazlı kombine tedaviler kullanılmıştır. Kombinasyon kolunda daha iyi PFS elde edilse de, bu fark genel sağkalıma yansımamıştır. Monoterapi kolundaki hastalar da, kombinasyon koluna benzer GS elde etmişlerdir. Bunun muhtemel nedeni, monoterapi kolundaki hastaların daha fazla oranda ve daha az toksik etki ile sonraki basamaklardaki tedavileri alabilmeleridir.
- 4- Üçüncü jenerasyon kemoterapötikler tek ajan tedavi olarak ileri evre ve metastatik hastalıkta tercih edilmektedir. Bu evrede sadece yaşa bakılarak, tedavi kararı vermek oldukça yanlış olacaktır (83). Bizim analiz sonuçlarımızda da ikinci, üçüncü ve dördüncü basamak tedavide daha fazla oranda tek ajan tedavi kullanılmıştır. Bunlar da genel olarak hedefe yönelik ilaçlardır.

- 5- Yaşlı hastalarda da, genç gruba benzer şekilde kombinasyon tedaviler kullanılabilir. Buna karar verirken hastanın yaşı dışında belirleyici faktörleri olan genel durumu ve komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kombinasyon tedavisini tolere edemeyecek hastalarda monoterapi de analizimize göre oldukça etkin bir tedavi şeklidir. Hastalar monoterapiyi daha az yan etki ile daha uzun süre kullanılabilmektedir.
- 6- Analiz sonuçlarımızda sağkalımı etkileyen tek faktör, hastaların performans skorudur. Bu sonuç başka çalışmalarda da gözlenmiştir. Buna göre yaşlı hastalarda tedavi planı yapılırken performans skorları, bazı çalışmalara göre de komorbid hastalıkları göz önüne alınmalıdır.
- 7-Yaşlı hastalarda tedavi etkinliği ile ilgili prospektif çalışmalar planlanarak yapılmalı, ve bunların sonuçlarına göre, yaş ve diğer değişkenlerle ilgili olarak, veriye dayanarak tedavi planlaması yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1999;49:33-64.
- 2- Turkish Toracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. Respiration 2002;69:207-10.
- 3- Kanser bildirimlerinin değ erlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savař Daire başkanlığı.
- 4- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001;37:83-92.
- 5- Müsellim B. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İ.Ü. Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eėitimi Etkinlikleri 2007;58:113-8.
- 6- Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. BMC Cancer. 2012 Sep 3;12(1):385.
- 7- Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Quantified smoking status and non-small cell lung cancer stage at presentation: analysis of a North Indian cohort and a systematic review of literature. J Thorac Dis. 2012 Oct;4(5):474-84.
- 8- Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ. 1997 Oct 18;315(7114):980-8.
- 9- Lam WK. Lung cancer in Asian women-the environment and genes. Respirology. 2005 Sep;10(4):408-17.

- 10- Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med.* 2005 Dec;26(6):459-516.
- 11- Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, Fain P, Schwartz AG, You M, Franklin W, Klein C, Gazdar A, Rothschild H, Mandal D, Coons T, Slusser J, Lee J, Gaba C, Kupert E, Perez A, Zhou X, Zeng D, Liu Q, Zhang Q, Seminara D, Minna J, Anderson MW. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet.* 2004 Sep;75(3):460-74.
- 12- Hwang SJ, Cheng LS, Lozano G, Amos CI, Gu X, Strong LC. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. *Hum Genet.* 2003 Aug;113(3):238-43.
- 13- Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, Sharma SV, Brannigan BW, Mohapatra G, Settleman J, Haber DA. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005 Dec;37(12):1315-6.
- 14- Vineis P, Anttila S, Benhamou S, Spinola M, Hirvonen A, Kiyohara C, Garte SJ, Puntoni R, Rannug A, Strange RC, Taioli E. Evidence of gene gene interactions in lung carcinogenesis in a large pooled analysis. *Carcinogenesis.* 2007 Sep;28(9):1902-5.
- 15- Wang Y, Liang D, Spitz MR, Zhang K, Dong Q, Amos CI, Wu X. XRCC3 genetic polymorphism, smoking, and lung carcinoma risk in minority populations. *Cancer.* 2003 Oct 15;98(8):1701-6.
- 16- Li G, Su Q, Liu GQ, Gong L, Zhang W, Zhu SJ, Zhang HL, Feng YM. Skewed X chromosome inactivation of blood cells is associated with early development of lung cancer in females. *Oncol Rep.* 2006 Oct;16(4):859-64.

- 17- Shen H, Wang L, Spitz MR, Hong WK, Mao L, Wei Q. A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer. *Cancer Res.* 2002 Sep 1;62(17):4992-5.
- 18- Jang JS, Lee SJ, Choi JE, Cha SI, Lee EB, Park TI, Kim CH, Lee WK, Kam S, Choi JY, Kang YM, Park RW, Kim IS, Cho YL, Jung TH, Han SB, Park JY. Methyl-CpG binding domain 1 gene polymorphisms and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Nov;14(11 Pt 1):2474-80.
- 19- Yoon KA, Hwangbo B, Kim IJ, Park S, Kim HS, Kee HJ, Lee JE, Jang YK, Park JG, Lee JS. Novel polymorphisms in the SUV39H2 histone methyltransferase and the risk of lung cancer. *Carcinogenesis.* 2006 Nov;27(11):2217-22.
- 20- Osann KE. Lung cancer in women: The importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res* 1991;51:4893-7.
- 21- Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene.* 2004 Aug 23;23(38):6392-403.
- 22- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999 Jul 10;354(9173):99-105.
- 23- Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, Libby D, Pasmantier M, Vazquez M, Koizumi J, Flieder D, Altorki N, Miettinen OS.

Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):153-9.

- 24- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, Gareen IF, Gatsonis C, Goldin J, Gohagan JK, Hillman B, Jaffe C, Kramer BS, Lynch D, Marcus PM, Schnall M, Sullivan DC, Sullivan D, Zylak CJ

The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):243-53. Epub 2010 Nov 2.

- 25- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD

Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409.

- 26- World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen,1999.

- 27- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 1994; 5th Edition

- 28- European Respiratory Monograph 2001;17:86-98

- 29- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8th Edition

- 30- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.

- 31- ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
- 32- Ferrigno D, Bucchieri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994;7:186-97.
- 33- Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006;7(Ek 2):1-37.
- 34- McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23:123-35
- 35- Munden RF, Bruzzi J. Imaging of non-small cell lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2005;43:467-80.
- 36- Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115s-128s.
- 37- Petty TL. Sputum cytology for the detection of early lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(4):309.
- 38- Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, Frederick PA, Minnich DJ, Harbour KC, Dransfield MT. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010 Aug;90(2):427-34
- 39- Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, Prakash UB, Swanson KL, Utz JP, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC 3rd, Shen KR, Wigle DA. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. *Ann Thorac Surg.* 2010 Dec;90(6):1753-7.

- 40- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007 Aug;2(8):706-14.

- 41- Smythe WR. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2003;123: 181s-7s.

- 42- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonz  les-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):719-27.

- 43- Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Inculet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 23;352(25):2589-97.

- 44- Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 1;26(31):5043-51.

- 45- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.

- 46- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010 Apr 10;375(9722):1267-77.

- 47- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jan 22;350(4):351-60.

- 48- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarié E, Gouva S, Paillot N, Bréchet JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchâtre M, Coëtmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C; French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):247-53.

- 49- Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg.* 1992 Jun;53(6): 992-8

- 50- Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong WK. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998 Jul;21(1):1-6.
- 51- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J, Maestre J, Padilla J, Cantó A, Abad A, Roig J. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 1999 Oct;26(1):7-14
- 52- Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Aug 1;374(9687):379-86.
- 53- Van Meerbeeck JP, Van Schil PE, Senan S; EORTC-Lung Cancer Group. Reply: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007 Dec;2(12):1138-9.
- 54- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1880-92.
- 55- Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, Krause B, Müller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach V, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 1998 Feb;16(2):622-34.

- 56- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92-8.
- 57- Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer--report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 1988 Apr;6(4):633-41.
- 58- Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Bessell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3188-94.
- 59- Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MK, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P; Big Lung Trial participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):828-36.
- 60- Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, Isidori P, Raspugli M, Biscottini B, Fatati GA randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1453-61.
- 61- Kaasa S, Lund E, Thorud E, Hatlevoll R, Høst H. Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1991 May 15;67(10):2443-7. *Cancer*. 1991 May 15;67(10):2443-7.

- 62- Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Graham B, Livingston RB, Johnson DH, Rigas JR, Ding K, Shepherd FA; National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10 Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1553-61.
- 63- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
- 64- Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, Ramaiya NH. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Apr;198(4):737-45.
- 65- Ganti AK, Siedlik E, Marr AS, Loberiza FR Jr, Kessinger A. Predictive ability of Charlson comorbidity index on outcomes from lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 Dec;34(6):593-6.
- 66- Bunn PA Jr, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 5;95(5):341-3.
- 67- Pallis AG, Gridelli C, Van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, Welch J, Belani CP, Aapro M. EORTC elderly task force and lung cancer group and International society for geriatric oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment for non-small cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol* 2010;21: 692-706.
- 68- Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):60-5.

- 69- Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, Ramalingam SS. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5570-7.
- 70- Wang S, Wong ML, Hamilton N, Davoren JB, Jahan TM, Walter LC. Impact of age and comorbidity on non-small cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1447-55.
- 71- Früh M, Rolland E, Pignon JP, Seymour L, Ding K, Tribodet H, Winton T, Le Chevalier T, Scagliotti GV, Douillard JY, Spiro S, Shepherd FA. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3573-81.
- 72- Rodriguez KA, Guitron J, Hanseman DJ, Williams V, Starnes SL. Adjuvant chemotherapy and age-related biases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012 Dec;94(6):1810-4.
- 73- Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, Strauss GM, Lurshurchachai L, Federman A, Halm EA. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study. *BMJ* 2011 Jul 14;343:1-10.
- 74- Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, Mackillop WJ. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a population-based outcomes study. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3472-8.
- 75- Sigel K, Mhango G, Cohen J, Halm EA, Mandeli J, Strauss G, Wisnivesky J. Outcomes after adjuvant platinum-based chemotherapy in elderly NSCLC patients with T4 disease. *Ann Surg Oncol* 2013;20(3):1013-9.

- 76- Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jan 6;91(1):66-72.
- 77- Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, Graziano SL, Perry MC, Saville W, Chahinian P, Weeks JC, Holland JC, Green MR. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):190-6.
- 78- Gridelli C. The ELVIS trial: A phase III study of single agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2001;6(1):4-7.
- 79- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, De Marinis F, Ianniello G, Cigolari S, Cariello S, Di Costanzo F, D'Aprile M, Rossi A, Migliorino R, Bartolucci R, Bianco AR, Pergola M, Monfardini S. Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A two-stage phase II study. *Eur J Cancer.* 1997 Mar;33(3):392-7.
- 80- Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer.* 2003 Aug 15;98(4):779-88.
- 81- İnal A, Kaplan MA, Küçüköner M, Urakçı Z, Karakuş A, Işıkdogan A. Cisplatin-based therapy for the elderly patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of a single institution. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(5):1837-40.

- 82- Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer*. 2005 Dec 15;104(12):2766-74.
- 83- Maione P, Rossi A, Sacco PC, Bareschino MA, Schettino C, Ferrara ML, Falanga M, Ambrosio R, Gridelli C. Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2(4):251-260.
- 84- Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, Dauba J et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-1088.
- 85- Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, De Cataldis G, Iannelli A, Bilancia D, Belli M, Massidda B, Piantedosi F, Comella G, De Lena M. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2529-36.
- 86- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, Barbera S, Ferraù F, Piazza E, Rosetti F, Clerici M, Bertetto O, Robbiati SF, Frontini L, Sacco C, Castiglione F, Favaretto A, Novello S, Migliorino MR, Gasparini G, Galetta D, Iaffaioli RV, Gebbia V; MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 5;95(5):362-72.
- 87- Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, Johnson DH. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):173-81.

- 88-** Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Bunn Jr PA, Kelly K. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: A subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4405-10.
- 89-** Wu CH, Fan WC, Chen YM, Chou KT, Shih JF, Tsai CM, Lee YC, Perng RP. Second line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy is as effective as for younger patients. *J Thorac Oncol* 2010;5(3):376-9.
- 90-** Sequist LV, Lynch TJ. Aggressive treatment for the fit elderly with non-small cell lung cancer? Yes! *J Clin Oncol* 2003, 21;17(1):3186-8.

8. EKLER

EK – 1. ETİK KURUL ONAYI



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
 Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00 1891

07 Aralık 2012

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 28 KASIM 2012 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2012/11
Proje No : LUT 12/116 (Değerlendirme Tarihi 26.09.2012)
Karar No : LUT 12/116 - 04

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayşe Kars'ın sorumlu araştırmacısı olduğu Prof. Dr. F. Alev Türker ile birlikte çalışacakları Dr. Özge Keskin'in tezi olan LUT 12/116 kayıt numaralı ve **"Altmış Beş Yaş Üstü Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Tedavi Modalitelerinin Etkinlik ve Yan Etki Açısından Karşılaştırılması"** başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1.Prof. Dr. Nurten Akarsu

(Başkan)

9 Prof. Dr. Melahat Görduysus

(Üye)

2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken

(Üye)

10. Doç. Dr. R. Köksal Özgül

(Üye)

İZİNLİ

3. Prof. Dr. Hakan S. Örer

(Üye)

11. Doç. Dr. Cansın Saçkesen

(Üye)

4. Prof. Dr. Şevda F. Müftüoğlu

(Üye)

12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan

(Üye)

5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer

(Üye)

İZİNLİ

13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan

(Üye)

6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay

(Üye)

14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl

(Üye)

7. Prof. Dr. Songül Vaizoglu

(Üye)

15. Av. Meltem Onurlu

(Üye)

8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal

(Üye)