



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

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
ERLOTİNİB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Aylin AYYILDIZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
ERLOTİNİB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

**Dr. Aylin AYYILDIZ**

**Danışman: Doç. Dr. Özkan KANAT**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2013**

## İÇİNDEKİLER

<b>İçindekiler</b>	.....I
<b>Türkçe Özet</b>	.....II
<b>İngilizce Özet</b>	.....III
<b>Giriş</b>	.....1
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....16
<b>Bulgular</b>	.....18
<b>Tartışma ve Sonuç</b>	.....22
<b>Kaynaklar</b>	.....26
<b>Özgeçmiş</b>	.....31
<b>Teşekkürler</b>	.....32

## ÖZET

Akciğer kanseri, günümüzde kansere bağlı ölümlerin tüm dünyadaki en yaygın nedenidir. Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır ve bu olguların yaklaşık %55-60'ı tanı anında ileri evrede (metastatik) yakalanmaktadır. Metastatik KHDAK'de tedavinin amacı semptomatik iyileşme sağlamak ve sağkalım süresini uzatmaktır. Bu çalışmada, kemoterapiye dirençli KHDAK'li hastaların 2. veya daha sonraki tedavi basamağında oral tirozin kinaz inhibitörü erlotinibin etkisi ve tolerabilitesi araştırıldı. Erlotinib tedavisini alan toplam 39 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Altı hastada (%15.8) kısmi yanıt elde edilirken, 16 hastada (%42.1) stabil hastalık ve 16 hastada (%42.1) progresyon tespit edildi. Bir hasta veri eksikliğinden dolayı değerlendirmeye alınmadı. Hastaların ortalama genel sağ kalımı 377 (291-462) gün saptanırken progresyona kadar geçen süre 242 (151-334) gün saptandı. Hastalar tedaviyi genel olarak iyi tolere etmiş olup tedavinin kesilmesini gerektirir yan etki gelişmedi. Sonuç olarak kemoterapiye dirençli KHDAK'li hastaların tedavisinde erlotinib iyi bir seçenek olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, tirozin kinaz inhibitörü , erlotinib

## SUMMARY

### THE EFFICIENCY OF ERLOTINIB IN ADVANCED STAGE OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Lung cancer is now the most common cause of cancer-related deaths worldwide. Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) accounts for approximately 80% of all lung cancer and 55–60% of NSCLC patients have advanced stage at diagnosis. The main aim of treatment in this patients to provide symptomatic relief and survival benefit. In this study, the efficacy and tolerability of erlotinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, as second line or later lines of chemotherapy in patients with advanced stage NSCLC. Thirty-nine patients treated with erlotinib were evaluated retrospectively. Partial response was achieved in 6 (15.8%) patients, disease remained stable in 16 (42.1%) patients and progression in 16 (42.1%) patients. The median over all survival and progression free survival was 377 (291-462) days and 242 (151-334) days respectively. Erlotinib treatment was generally well tolerated and no significant adverse effect was observed. In conclusion, erlotinib may be a good option in the treatment of patients with chemotherapy-refractory NSCLC.

**Key words:** non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitor, erlotinib

# GİRİŞ

## I.Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlangıcında nadir görülen bir hastalık iken, 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artmıştır (1). Akciğer kanseri dünyada en sık tanımlanan major kanserlerdendir. Kuzey Amerika ve dünyada erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (2). Sigara içen kişiler arasında, akciğer kanser gelişim riski %17,2 ve kadınlarda %11,6'dır (3). 1957-1960 yılları arasında Lahey Kliniği'nden bildirilen serilerde erkek-kadın oranı 6.8:1 iken, şimdi bu oran 1.5:1'dir (4). Vücut yüzeyine göre içilen sigara miktarları kıyaslandığında, kadınların erkeklere göre akciğer kanserine yakalanma olasılığının daha fazla olduğu gözlenmiştir (5,6). Ülkemizde, 2001 yılında yayınlanan topluluğa dayalı ilk kanser kayıt çalışmasına göre, yaşa göre standartlaştırılmış insidans 61.6/100.000'dir (7). En sık olarak 50-70 yaş arasında görülmektedir. Sigaraya başlama yaşı düştükçe ve içilen sigara miktarı artıkça, görülme yaşı daha da aşağılara inmektedir. Türk Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu'nun çalışmasında olguların %86,7'si ileri evrede yer almaktadır. Başvuru sırasında akciğer kanserli olguların %80'i inoperabl olup, sadece %20 olgu da cerrahi tedaviye adaydır (8). Klinik ve tedavi açısından, primer akciğer kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

## II.Etyoloji

Akciğer kanseri, etiyolojisinde çok sayıda faktörün rol oynadığı bir hastalıktır. Sigara, hava kirliliği gibi çevresel faktörler, mesleki karsinogenler, diyet, viral enfeksiyonlar, geçirilmiş akciğer hastalıkları, genetik ve immünolojik faktörler başlıca etiyolojik faktörlerdir (9,10). Sigara akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli faktördür. Hastaların % 85-94'ünde

kanser gelişiminden sigara sorumludur. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski 24-36 kat daha fazladır (1,9). Pasif sigara içiminde ise risk % 3.5'tir (9). Çeşitli organik ve inorganik maddeler ile temasın akciğer kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu mesleki karsinogenler arasında, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, kadmiyum, krom, mustard gazlar, klorometil ether ve klorometil metil eter, radyasyon, vinil klorid, demir-çelik, asbest, berilyum, silika, formaldehid sayılabilir (9-11). İç ve dış ortam hava kirliliği, çevresel sigara maruziyeti, dizel yakıtların atıkları ile petrokimyasal atıklar akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan en önemli çevresel faktörlerdir (9,10,12,13). Diyet, akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan diğer bir faktördür. A vitamini ve betakarotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. E vitamini ve selenyum kanser gelişme riskini azaltmaktadır (9,10). Akciğerde skar gelişimine yol açabilen tüberküloz, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni ve abse gibi hastalıklar akciğer kanseri gelişme riskini arttırmırlar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında da bu risk yükselmektedir (9,10,14,15). Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında kanser riski yükselmektedir (9,10).

### **III. Klinik Bulgular**

Akciğer kanserleri santral veya periferik yerleşimli olmalarına ve hücre tiplerine göre farklı semptomlara neden olmaktadır (Tablo 1) (16).

### **IV. Patoloji**

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş, bunun üzerine sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlemiştir (Tablo-2) (17).

**Tablo-1:** Akciğer kanserlerinde sık görülen semptomlar.

<p><b>1. Primer tümöre bağlı</b></p> <p><b>a) Santral yerleşimli tümörlerde</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kuru öksürük %70 (50-75)</li><li>• Hemoptizi %40 (25-50)</li><li>• Dispne %40</li><li>• Wheesing veya stridor %20</li><li>• Göğüs ağrısı %50</li><li>• Ateş</li></ul> <p><b>b) Periferik yerleşimli tümörlerde</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Öksürük</li><li>• Dispne</li><li>• Göğüs ağrısı</li></ul> <p><b>2. İntratorasik ekstrapulmoner yayılımlara bağlı</b></p> <p><b>a) Sinir</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Servikal sempatik (Horner sendromu)</li><li>• 8. Servikal, 1. Torakal</li><li>• Ulnar ağrı</li><li>• Vazomotor bulgular</li><li>• N.frenikus felci</li><li>• Diafragma paralizisi</li><li>• Dispne</li><li>• Öksürük</li><li>• N.rekürrens felci</li><li>• Ses kısıklığı %20</li></ul> <p><b>b) Kardiyovasküler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vena cava superior sendromu %5</li><li>• Pulmoner stenoz</li><li>• Pulmoner sufl</li><li>• Pulmoner emboli</li><li>• Aritmi</li><li>• Sinüzal taşikardi</li><li>• Atrial fibrilasyon</li><li>• Tamponad (Perikard)</li><li>• Kalp yetmezliği (myokard)</li></ul>	<p><b>c) Plevra</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Plörezi</li></ul> <p><b>d) Mediasten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Özefagus</li><li>• Disfaji %2</li><li>• Bronkoplevral fistül</li><li>• Aspirasyon</li><li>• Lenfatik obstrüksiyon</li><li>• Plörezi (seröz)</li><li>• Duktus torasikus</li><li>• Plörezi (Şilöz)</li><li>• Akciger lenfatiklerine yayım</li><li>• Hipoksi</li><li>• Dispne</li><li>• Trakea</li><li>• Wheezing</li><li>• Stridor</li></ul> <p><b>3. Ekstratorasik sistemik metastazlarla ilgili Lenfadenopatiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Basağrısı</li><li>• Sarılık</li><li>• İştahsızlık</li><li>• Sag hipokondrium ağrısı</li><li>• Kemik ağrıları</li><li>• Cilt-ciltaltı nodülleri</li></ul> <p><b>4. Sistemik</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anoreksi</li><li>• Kilo kaybı %70</li></ul> <p><b>5. Paraneoplastiksendromlar</b></p>
---	--



**Tablo-2: Malign akciğer tumorlerinde histolojik sınıflama (DSO, 2004).**

<b>Malign Epitelyal Tümörler</b>	<b>Mezenkimal tümörler</b>
<p>Skuamoz hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Papiller</li><li>➤ Berrak hücreli</li><li>➤ Küçük hücreli</li><li>➤ Bazaloid</li></ul> <p>Küçük hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Kombine küçük hücreli karsinom</li></ul> <p>Adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Adenokarsinom, mikst tip</li><li>➤ Asiner adenokarsinom</li><li>➤ Papiller adenokarsinom</li><li>➤ Bronkioloalveoler</li><li>➤ Non-müsinöz</li><li>➤ Müsinöz</li><li>➤ Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi</li><li>➤ Musin salgılayan solid adenokarsinom</li><li>➤ Fetal adenokarsinom</li><li>➤ Musinoz (kolloid) karsinom</li><li>➤ Musinoz kistadenokarsinom</li><li>➤ Taşlı yüzük adenokarsinom</li><li>➤ Berrak hücreli adenokarsinom</li></ul> <p>Büyük hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li><li>➤ Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li><li>➤ Bazaloid karsinom</li><li>➤ Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</li><li>➤ Berrak hücreli karsinom</li><li>➤ Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</li></ul> <p>Adenoskuamoz karsinom</p> <p>Sarkomatoid karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Pleomorfik karsinom</li><li>➤ İç hücreli karsinom</li><li>➤ Dev hücreli karsinom</li><li>➤ Karsinosarkom</li><li>➤ Pulmoner blastom</li></ul> <p>Karsinoid tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Tipik karsinoid</li><li>➤ Atipik karsinoid</li></ul> <p>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Mukoepidermoid karsinom</li><li>➤ Adenoid kistik karsinom</li><li>➤ Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</li></ul> <p>Preinvazif lezyonlar</p> <p>Skuamoz hücreli in situ karsinom</p> <p>Atipik adenomatoz hiperplazi</p> <p>Diffuz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</p>	<p>Epiteloid hemanjiyotelyoma</p> <p>Anjiyosarkom</p> <p>Ploropulmoner blastom</p> <p>Kondroma</p> <p>Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tumor</p> <p>Diffuz pulmoner lenfanjiyomatozis</p> <p>İnflammatuar miyofibroblastik tumor</p> <p>Lenfanjiyoleiyomiyomatozis</p> <p>Sinovyal sarkom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Monofazik</i></li><li>➤ <i>Bifazik</i></li></ul> <p>Pulmoner arter sarkoması</p> <p>Pulmoner ven sarkoması</p> <p>Benign Epitelyal tumorler</p> <p>Papillomalar</p> <p>Skuamoz hücreli papillom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Ekzofitik</i></li></ul> <p>Ters yerleşimli</p> <p>Glanduler papilloma</p> <p>Mikst skuamoz hücreli ve glanduler papilloma</p> <p>Adenomalar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Alveoler adenoma</i></li><li>➤ <i>Papiller adenoma</i></li><li>➤ <i>Tükrük bezi tipi adenom</i><ul style="list-style-type: none"><li>✓ Mukoz gland adenomu</li><li>✓ Pleomorfik adenom</li><li>✓ Diğerleri</li></ul></li><li>➤ <i>Müsinöz kistadenom</i></li></ul> <p>Lenfoproliferatif tumorler</p> <p>MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması</p> <p>Diffuz büyük B hücreli lenfoma</p> <p>Lenfomatoid granulomatozis</p> <p>Langerhans hücreli histiyositozis</p> <p>Çeşitli tumorler</p> <p>Hamartoma</p> <p>Sklerozan hemanjiom</p> <p>Berrak hücreli tumor</p> <p>Germ hücreli tumor</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Teratom, matür</i></li><li>➤ <i>İmmatür</i></li><li>➤ <i>Diğer germ hücreli tümörler</i></li></ul> <p>İntrapulmoner blastom</p> <p>Melanoma</p> <p>Metastatik tumorler</p>

## V. Evreleme

Akciğer kanserli hastaların prognoz özelliklerine göre gruplanması ve tedavilerinin planlanmasına duyulan ihtiyaç, evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (18).

### V. A. Evreleme Çeşitleri

**cTNM** - Klinik evreleme: Hastanın klinik tetkikleri eşliğinde yapılan evrelemedir. Bu evrelemeye göre hastaya tedavi planlaması yapılır.

**sTNM** - Cerrahi evreleme: Operasyon sırasında cerrah tarafından yapılan evrelemedir.

**pTNM** - Patolojik evreleme: Operasyon sırasında alınan dokuların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda yapılan evrelemedir.

**rTNM** -Tedavi sonrası yeniden evreleme. Primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelenmesidir.

**aTNM** - Otopsi evrelemesi. Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemedir.

## **V. B. a. Primer Tümör (T)**

**Tx;** Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

**T0;** Primer tümör belirtisi yok

**T1;** Tümörün en geniş çapı üç cm veya daha az, tümör akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör

**T1a;** en geniş çapı 2 cm veya daha az olan tümör

**T1b;** en geniş çapı 2 cm ile 3 cm arasında olan tümör

**T2;** Tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ise:

- En geniş çapı 3 cm'den büyük
- Ana bronşu invaze etmiş ancak karinanın 2 cm uzağında
- Visseral plevra invazyonu
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

**T2a;** en geniş çapı 3cm ile 5 cm arasında olan T2 tümör

**T2b;** en geniş çapı 5 cm ile 7 cm arasında olanT2 tümör

**T3;** Tümörün 7 cm'den daha büyük olması veya

Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, n.phrenicus, mediastinal plevra, paryetal perikard gibi yapılardan herhangi birine invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya primer lobda bulunan nodül varlığı

**T4;** Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, recürrent laryngeal sinir, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya tümörle aynı taraf farklı lobda yer alan satellit nodülün varlığı

#### **V. B. b. Bölgesel Lenf Nodları (N)**

**Nx;** Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

**N0;** Bölgesel lenf bezi metastazı yok

**N1;** Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

**N2;** Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

**N3;** Karşı taraf mediastinal, hiler lenf bezi tutulumu; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

#### **V. B. c. Uzak Metastaz (M)**

**M0;** Uzak metastaz yok

**M1a;** Malign plevral effüzyon veya perikardiyal effüzyon varlığı

Plevral nodülün olması

Karşı AC de metastatik nodülün olması

**M1b;** Uzak metastaz varlığı

## V. C. TNM Evreleme Sistemi

Günümüzde AJCC tarafından kabul görülen TNM evrelemesi yeniden gözden geçirilmiş ve 7. baskısı yayınlanmıştır. Halen kullanılmakta olan bu baskıya göre TNM evrelemesi aşağıdaki gibidir

**Tablo-3:** TNM Evreleme Sistemi

EVRE		TNM
Evre 0		Tis N0M0
Evre 1	Evre 1A	T1aN0M0 - T1bN0M0
	Evre 1B	T2aN0M0
Evre 2	Evre 2A	T1aN1M0 - T2aN1M0 - T2bN0M0
	Evre 2B	T2bN1M0 - T3N0M0
Evre 3	Evre 3A	T3N1M0 - T1a_3N2M0 - T4N0M0 - T4N1M0
	Evre 3B	T4N2M0 - Herhangi bir T, N3M0
Evre 4		Herhangi bir T, herhangi bir N, M1a-1b

## V. D. TNM evrelemesinde yapılan değişiklikler

- T1'in tümör boyutuna göre T1a ve T1b şeklinde ikiye ayrılması
- T2'nin tümör boyutuna göre T2a ve T2b şeklinde ikiye ayrılması
- 7 cm'nin üzerindeki T2 tümörler, yeni evrelemede T3 olarak sınıflandırılması
- Primer lobta bulunan nodül, eskiden T4 olarak evrelendirilirken yeni evrelemeye göre T3 olarak evrelendirilmesi
- Tümörle aynı taraf farklı lobta satelit nodül olması, eskiden M1 olarak evrelendirilirken yeni evrelemede T4 olarak evrelendirilmesi
- Malign plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon veya plevral nodül varlığı eski evrelemede T4 olarak evrelendirilirken, yeni evrelemede M1a olarak evrelendirilmesi

- M1'in M1a ( malign plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon, plevral nodül, karşı AC de metastatik nodül ) ve M1b ( uzak metastaz ) olarak ikiye ayrılması.

## **VI. Tedavi**

### **VI. A. İleri Evre (Metastatik, Evre IV) KHDAK'de Güncel Tedavi Yaklaşımları**

Evre IV KHDAK'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı palyatif sistemik kemoterapidir. KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, fonksiyonel kapasitesi, ek hastalığı, önceki tedavileri ve EGFR mutasyonunun bulunması gibi faktörler etkilidir. Fonksiyonel kapasitesi iyi olan hastalarda sitotoksik ajanlar veya hedefe yönelik ajanlar kullanılan tedavi seçenekleridirler. Sitotoksik kemoterapikler EGFR mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK'de temel tedaviyi oluştururlar. Palyatif KT, tekli ajan veya kombinasyon şeklinde olabilir. KHDAK'de şu anda yaygın olarak kullanılan tekli ajanlar; platinler, taksanlar, vinorelbin, gemsitabin, premetreksed ve tekan grubu kemoterapiklerdir. Tek ajanla tedavi genelde yaşlı hastalarda veya performans skoru düşük olan hastalarda tercih edilir (19). 725 ileri evre KHDAK hastası üzerinde yapılan çalışmada sadece destek tedavisi ile destek tedavisi + cisplatin kemoterapisi karşılaştırılmıştır. KT alan grupta ortalama sağkalım süresi sadece destek tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede artmıştır (8 ay/ 5.7 ay) (20). 273 hasta üzerinde yapılan yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmada ise KT alan grupta destek tedavisi alan gruba göre yaşam kalitesinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (21). Yine 16 yayının derlendiği 2714 vakalık meta-analizde KT alan grupta patoloji, performans ve yaştan bağımsız olarak yaşam süresinde 12 ay düzelve saptanmıştır (22).

Kombinasyon tedavisi platin grubuna başka bir ajanın eşlik edildiği kombinasyon şeklinde olabileceği gibi, platinsiz kombinasyon şeklinde de

olabilir. Vinorelbin, paklitaksel, docetaksel, gemitabin, irinotekan, etoposid ve premetreksed platin grubu kemoterapikle kombine edilen ajanlardır. Platinsiz kemoterapik kombinasyonlar ise gemitabin+doetaksel, gemitabin+paklitaksel, gemitabin+vinorelbin, paklitaksel+vinorelbin ve premetreksed+gemitabindir (19). 65 çalışmanın derlendiği 13601 hastalık meta-analizde kombinasyon tedavisinin tek ajana göre tedaviye yanıt oranı ve sağkalımda anlamlı derecede artış saptanmıştır (23). Ancak kombinasyon tedavisinde herhangi birisinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. 1155 hasta üzerinde yapılan randomize çalışmada dört kombinasyon birbiriyle karşılaştırılmış ve median sağkalım, yanıt oranı ve 1-2 yıllık yaşam süresi açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (24). Ancak başlangıç kemoterapisinde önerilen kombinasyon şekli platinyum bazlı kombinasyonlardır (25).

İkili kombinasyona nc bir ajan eklemek yanıt oranında anlamlı artış yaparken yaşam süresi üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (19). 324 hasta üzerinde yapılan çalışmada paklitaksel+ karboplatin tedavisine gemitabinli veya gemitabinsiz tedavi grupları randomize edilmiş ve yanıt oranı, progresyon zamanı ve median sağkalım süresi gemitabin alan grupta anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır. Ancak bu grupta grade 3-4 hematolojik yan etkiler yüksek oranda görülmüştür (26). 433 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise ikili kombinasyona nc ajan olarak sisplatin eklendiği zaman, tedaviye yüksek yanıt oranı gözlenirken progresyon ve sağkalım süresinde anlamlı fark saptanmamıştır (27). Bu nedenle tedavide ikili ajan önerilmektedir ancak nc bir ajan eklenecekse bunun bevacizumab veya cetuximab gibi biyolojik ajan olması önerilir.

Hedefe yönelik tedaviler, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib veya gefitinib) veya monoklonal antikordur (bevacizumab veya cetuximab). Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi EGFR mutasyonu pozitif olan hastalarda temel tedaviyi oluşturur. Bevacizumab VEGF antikoru olup seçilmiş vakalarda platin bazlı kemoterapiyle kombine edilmesi hem hastalıksız sağkalımı hem de genel sağkalımı arttırır. Cetuximab ise EGFR antikoru olup, EGFR salgılayan tümörlerde kemoterapi ile kombine edilmesi genel

sağkalımı arttırırken, hastalısız sağkalım üzerinde etkisi yoktur. Cetüksimabın faydalı olduğu durumlar ve hangi hastalarda kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (19).

Temel tedaviye rağmen progresyon gösteren KHDAK'de sekond-line kemoterapikler kullanılır. Docetaksiel, premetreksed gibi sitotoksik ajanlar, EGFR TK inhibitörleri veya palyatif RT sekond-line tedavide kullanılan seçeneklerdir (19).

Palyatif RT endikasyonları; primer tümöre bağlı ağrı, süperior sulkus tümörleri, total atelektazi, kemik, beyin metastazı ve spinal kord kompresyonlarıdır. Beyin metastazlı olgularda kortikosteroid önerilir ve RT başladıktan sonra azaltılarak kesilir. Genel durumu iyi, beyinde tek metastazı olup primeri kontrol altında olan semptomatik hastalarda önce cerrahi, daha sonra RT düşünülür (28). Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastazı varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu nedenle tek taraflı sürrenal bezde metastaz şüphesi varsa biyopsi gereklidir (29).

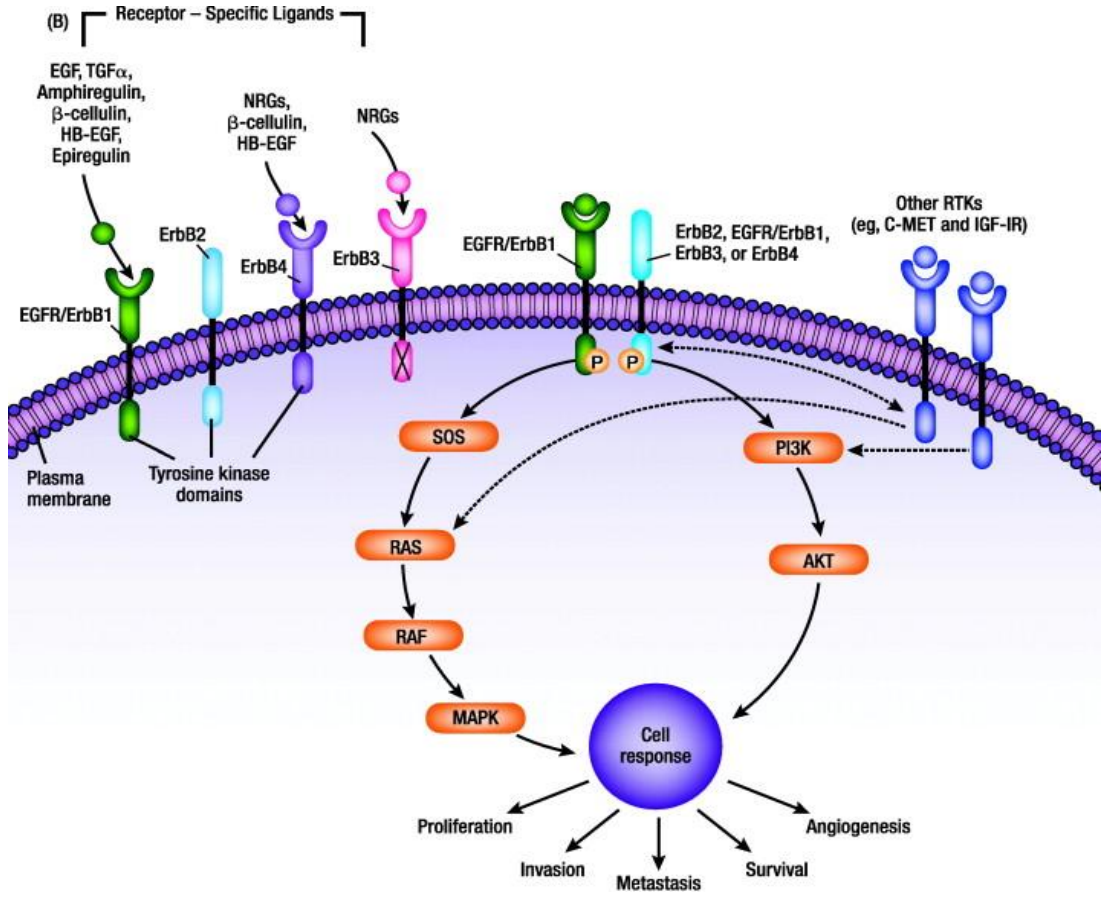
#### **VI.B. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi**

Son yıllarda hedefe yönelik ajanların kullanıma girmesiyle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin medikal tedavisi konvansiyonel tedaviden hedefe yönelik tedavilere doğru bir değişim göstermiştir. Bugüne kadar ileri evre KHDAK tedavisinde dört hedefe yönelik ajan (gefitinib, erlotinib, setuksimab ve bevasizumab) randomize çalışmalarda araştırılmıştır. Seçilmemiş hasta gruplarında epidermal büyüme faktörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile%10 dolayında yanıt oranı elde edilmiştir. Bu nedenle bu ajanlardan daha fazla yarar gören hasta grupları araştırılmış ve spesifik alt gruplarda gerek ilk sıra gerekse ikinci sıra tedavilerle daha yüksek yanıt oranı ve sağkalım süreleri elde edilmiştir. Bir anti-EGFR monoklonal antikor olan setuksimab ile yapılan randomize çalışmada ise, ileri evre KHDAK'li hastalarda ilk sıra tedavide setuksimabın cisplatin/vinorelbin



kombinasyonuna eklenmesinin, histolojik alt tip ayrımı olmaksızın sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. İki randomize faz III çalışmada ise bir anti-anjiyogenik ajan olan bevasizumabın karboplatin/paklitaksel ve cisplatin/gemcitabin kombinasyonlarına eklenmesinin etkinliği araştırılmış, bunlardan ilkinde hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımda anlamlı artış elde edilirken, ikincisinde avantaj progresyonsuz sağkalım ile sınırlı kalmıştır. Son yıllarda belirli hasta gruplarında EGFR-TKI ve bevasizumab gibi iki hedefe yönelik ajanın kombine uygulamaları özellikle ilgi odağı haline gelmiştir.

Son yıllarda KHDAK biyolojisinin daha iyi anlaşılması aynı zamanda tümör hücreleri üzerinde yeni hedeflerin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bunlar arasında tümörün gelişmesinde ve çoğalmasında önemli bir yere sahip olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolu ve anjiyogenez yolu son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan iki ana biyolojik hedefi oluşturmakta ve bu yolları değişik düzeylerde hedefleyen moleküllerle ilgili çalışmaları yoğun bir biçimde devam etmektedir.



**Şekil-1:**KHDAK kanser oluşumunda yer alan yollar ve tirozin kinaz reseptörleri sinyali.(30) Akt, protein kinaz B, EGF, epidermal büyüme faktörü; EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü, HB, heparin bağlama, IGF-1R, insülin-benzeri büyüme faktörü-1 reseptör, MAPK, mitojenle aktive olan protein kinaz; NRG nöregulin, NSCLC, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, P, fosfat, PI3K, fosfatidilinositol-3-kinaz, Raf, v-raf 1 fare lösemi viral onkogen homolog 1; Ras, retrovirüs ile ilişkili DNA dizileri, RTK, reseptör tirozin kinaz, TGF, transforme edici büyüme faktörü.

### VI.C. Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Epidermal büyüme faktörü reseptörü EGFR ailesinin bir üyesi olup erb1/EGFR olarak da adlandırılmaktadır. Ailenin diğer üyeleri ise erb2/HER2, erb3/HER3 ve erb4/HER4'den oluşmaktadır. EGFR şu komponentlerden oluşmaktadır: ekstraselüler ligand bağlanan domain (HER2'de bulunmamaktadır), transmembran domain ve intraselüler tirozin kinaz aktivitesine sahip domain (HER3'te bulunmamaktadır). Ekstraselüler domaine ligand bağlanması sonucunda reseptör dimerizasyonu meydana gelmekte ve bunu intraselüler tirozin kinaz domainin otofosforilasyonu takip

etmektedir (31,32). Bunların sonucunda ras, raf, mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidyl 3-kinase (PI3K), ERK1 ve ERK2 yolları aktive olmakta ve böylece hücre çoğalması, motilitesi ve sağkalımı artırılmaktadır (33,34).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların yaklaşık %40-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu izlenmektedir. Bu aşırı ekspresyon kötü prognozla ve kısa sağkalımla paralellik göstermektedir. (35,36) EGFR yolunu hedefleyen ajanlardan reseptör düzeyinde etki gösteren monoklonal antikolar ile hücre içi sinyal ileti yolunu bloke eden tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan ajanlar olmuştur. (37)

#### **VI.D. Epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörü (Epidermal Growth Factor Reseptor Tyrosin Kinase Inhibitor; EGFR TKI)**

Yapılan çalışmalarda KHDAK hücrelerinde EGFR mutasyonları tesbit edilmiş ve EGFR'den kaynaklanan aşırı sinyalin KHDAK'nin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir yerinin olduğu saptanmıştır. EGFR'nün intrasellüler tirozin kinaz bölgesine bağlanarak aktivitesini inhibe eden ve oral olarak kullanılabilen gefitinib ve erlotinib ile faz II ve faz III çalışmalar yapılmıştır. Faz II IDEAL 1 ve 2 çalışmalarında daha önce birden çok sitotoksik KT alan ileri evre KHDAK hastalarında gefitinibin etkinliği değerlendirilmiş ve tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir (38,39). Ancak bunların ardından, Thatcher ve ark.'nın yaptığı faz III ISEL çalışmasında gefitinib ile EİDT karşılaştırılmış, çalışma sonucunda gefitinibin sağkalım avantajı sağlamadığı görülmüştür (40). Daha sonra yapılan subgrup analizinde ise Asya kökenli ve hiç sigara içmemiş hastalarda belirgin bir sağkalım avantajı sağladığı belirlenmiştir (41). Perez ve ark.'nın en az bir kez platin temelli KT almış ve progrese olmuş ileri evre KHDAK hastalarında erlotinibin etkinliğini araştıran faz II çalışmasından sonra erlotinib de NCCN ve ASCO üçüncü basamak tedavi klavuzuna eklenmiştir (42). Bunun üzerine Shepherd ve ark. 1. veya 2. seçenek KT rejimi almış ileri evre KHDAK hastalarda erlotinibin etkinliğini araştıran plasebo kontrollü faz III çalışma (BR21) başlatmış ve erlotinib EİDT koluna göre anlamlı bir sağkalım avantajı göstermiştir (43). Hedefe yönelik ajanların 2. veya 3. Basamaktaki etkinlikleri dışında 1. basamaktaki etkileri faz III

çalışmalarda incelenmiştir. Gefitinibin ilk seçenek tedavide KT ile kombine edilmesinin etkinliğini araştıran INTACT 1 ve 2 çalışmalarında anlamlı sağkalım avantajı görülmemiştir. Yapılan randomize faz III TRIBUTE ve TALENT çalışmalarında erlotinibin standart KT'ye eklenmesinin de sağkalımı arttırmadığı belirlenmiştir. Sırasıyla tribute çalışmasında 10.6-10.5 ay ( $p=0.95$ ) ve talent çalışmasında 9.9-10.1 ay ( $p>0.05$ ) olarak saptanmıştır. (44-47).

Bununla birlikte, son dönemde Asya'da yapılan randomize faz 3 çalışmalarda, erlotinib veya gefitinib'in seçilmiş ileri evre akciğer adenokarsinomlu hastaların ilk seçim tedavisinde, platin-bazlı kemoterapilerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Mok ve ark (48), daha önce sigara içmemiş veya eskiden içmiş olan metastatik akciğer adenokarsinomlu hastalarda, paklitaksel ve karboplatin tedavisi ile gefitinib'i karşılaştırmış, gefitinib alan hastalarda yanıt oranının daha yüksek (%71 vs %47) olduğunu bildirmiştir (Moc TS et al, New Eng J med 2009). Avrupa'da yürütülen çok merkezli randomize faz 3 çalışmada (EURTAC), ileri evre ve EGFR mutasyonu taşıyan akciğer adenokarsinomlu hastaların tedavisinde, progresyona kadar geçen sürenin erlotinib alan hastalarda, kemoterapi alan hastalardan daha uzun olduğu (9.7 ay vs 5.2 ay) tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, uygun hastalarda, hedefe yönelik ajanların ilk seçim tedavide etkili ve güvenilir olduğunu düşündürmüştür (Rosell R, lancet oncol 2012(49)).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında, kemoterapiye dirençli metastatik KHDAK nedeniyle, 2. veya daha sonraki tedavi basamağında erlotinib uygulanmış hastalarda, erlotinib tedavisinin etkinliğinin ve tolerabilitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla, Ocak 2009 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında, erlotinib kullanmış hastaların dosyaları incelenerek; yaş, cinsiyet, tümörün histolojik tipi, tümörün evresi, daha önce uygulanan kemoterapi rejimleri, erlotinib tedavisi sırasında rastlanan toksik etkiler, tedaviye alınan yanıt, progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım süresi,erlotinib tedavisinin başladığı tarih ile ilk progresyonun tespit edildiği tarih arasındaki süredir. Genel sağkalım süresi ise erlotinib tedavisinin başladığı tarih ile ölüme veya yaşayan hastalar için son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak dikkate alınmış ve Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır (50).

### **Çalışmaya Alınma Kriterleri**

- İkinci veya daha üst bir basamakta erlotinib almış
- Evre 3b ya da evre 4 hastalar
- En az 30 gün erlotinib almış olması
- Hastaların bölümümüzce takip ve tedavilerinin yapılmış olması
- Hasta dosyalarında veri analizi için gerekli olan tüm bilgilerin eksiksiz olması

Tedavi öncesinde hastaların radyolojik görüntülemeleri (kranial MR, toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografisi ve/veya pet) ve biyokimyasal tetkikleri elde edilmiştir.

Önerilen günlük erlotinib dozu yemeklerden en az bir saat önce veya en az iki saat sonra alınmak üzere 150 mg'dır.Erlotinib oral yoldan 150 mg/gün dozunda başlanmıştır. Yan etkiler nedeniyle bu dozu tolere edemeyen hastalarda 100 mg/gün'e düşürülmüştür.

Erlotinib insanlarda karaciğerde hepatik sitokromlar ile metabolize edilmektedir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen veya bu enzimlerin inhibitörü veya indükleyicisi olan ilaçlarla potansiyel etkileşimler ortaya çıkabilir. Bu nedenle erlotinib sadece atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir, telitromisin, troleandomisin, vorikonazol ve greyfurt ve greyfurt suyuna sınırlı kalmamak üzere, ketokonazol ve benzeri güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanırken dikkatli olundu. Bu gibi durumlarda toksisite gözlenecek olursa, erlotinib dozu düşürüldü. CYP3A4 aktivitesinin potent indükleyicileri erlotinib metabolizmasını artırır ve erlotinib plazma konsantrasyonlarını anlamlı şekilde düşürürler. CYP3A4 indükleyicileri, rifampisin, rifabutin, rifapentin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital gibi ilaçlarla da doz ayarlamasına gidildi (51-52-53-54).

Kemoterapi sonrasında toksisite değerlendirmesi amacıyla, haftada bir fizik muayene yapılmış, ayrıca tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmiştir. Tedaviye bağlı yan etkilerin derecelendirilmesinde, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) Toksikite Kriterleri (CTC) (55) kullanılmıştır.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılmıştır (56). Buna göre, en az dört hafta süreyle tümörde tam gerileme tam yanıt, lezyonun vertikal çapında %50'den fazla gerileme ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması kısmi yanıt, lezyonun vertikal çapında %50'den daha az gerileme veya %25'den daha az artış ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması stabil hastalık, lezyonun herhangi bir çapında %25'den fazla büyüme ve/veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresyon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamız için lokal etik kurul onayı alınmıştır. **(Karar No:2012 – 4/6 14 Şubat 2012)**

## BULGULAR

Erlotinib tedavisi almış toplam 39 hasta değerlendirildi. Hastaların 21'i (%53,8) erkek, 18'i (%46,2) kadındı (ortalama yaş:58,yaş aralığı28-78). Tümörün histolojik tipi hastaların 33'ünde (%84,6) adenokarsinomdu. Diğer altı (%15,4) hastada KHDAK'in diğer non-squamöz tipleri mevcuttu. Hastalığın evresi 4 hasta (%10,3) evre 3B, 35 hasta (%89,7) ise evre 4 şeklindeydi (Tablo 4).

Tüm hastaların birinci basamak tedavisi olarak platin bazlı rejim aldığı görüldü. Onaltı (%41) hastanın erlotinibi ikincisi basamak tedavisi olarak aldığı görülürken , 19(%48.7) hastanın üçüncü basamak, ve dört (%10 ) hastanın dördüncü basamak olarak aldığı saptandı.

Otuz altı(%92)hasta hiç sigara içmemişken üç hasta eski içici olarak kabul edildi. Tüm hastaların EGFR mutasyon durumu bilinmiyor.

Erlotinibi ortalama kullanım süresi 158 gün (aralık 30-600)olarak belirlendi. Tam yanıt alınan hiç hasta olmadı.On altı hastada (%42,1) stabil hastalık, 16 hastada (%42,1) progresyon ve 6 hastada (%15,8) kısmi yanıt olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Erlotinib hastalar tarafından iyi tolere edildi. Yan etkiler nedeniyle tedavisi kesilen hasta olmadı.Tedavi ile ilişkili olarak en sık görülen yan etkiler döküntü (%41), mukozit (%20.5), stomatit (%12.8) ve diyare (%15.4) idi (Tablo 6). Ancak 10 (%25,6) hastada ilaç dozu 150 mg/gün'den 100 mg/gün'e azaltıldı.

Genel sağ kalım 377 (291-462) gün saptanırken progresyona kadar geçen süre 242 (151-334) gün saptandı.

Erkeklerde genel sağ kalım 271 (186-357) gün progresyona kadar geçen süre 179 (80-279) gün bulunurken, kadınlarda sırasıyla 470 (346-593) gün ve 243 (144-342) gün olarak belirlendi.(p=0.046)

Progresyona kadar geçen süre, erlotinibi 2. basamak tedavisinde alan hastalar için  $267 \pm 82$  gün, 3. ve daha sonraki basamaklarda alanlar için

ise  $183 \pm 37$  gün olarak saptandı. Genel sağ kalım süresi ise sırasıyla  $392 \pm 65$  gün ve  $358 \pm 52$  gün olarak belirlendi (Tablo 7).

**Tablo- 4:** Hastaların demografik verileri.

<b>Yaş</b>	Ortalama	58
	Aralık	28-78
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	21 (%53,8)
	Kadın	18 (%46,2)
<b>Patoloji</b>	Adenokarsinom	33 (%84,6)
	Diğer non-squamos tipler	6 (%15,4)
<b>Evre</b>	3B	4 (%10,3)
	4	35 (%89,7)

**Tablo-5:** Tedavi sonuçları

<b>Sonuç</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Progresyon</b>	16	41
<b>Stabil hastalık</b>	16	41
<b>Kısmi yanıt</b>	6	15,4
<b>* Eksik veri</b>	1	3,6

\* Bir hasta eksik veri sebebiyle bu hesaplama dahil edilmemiştir.



**Tablo-6:** Tedaviye bağılı görülen yan etkiler.

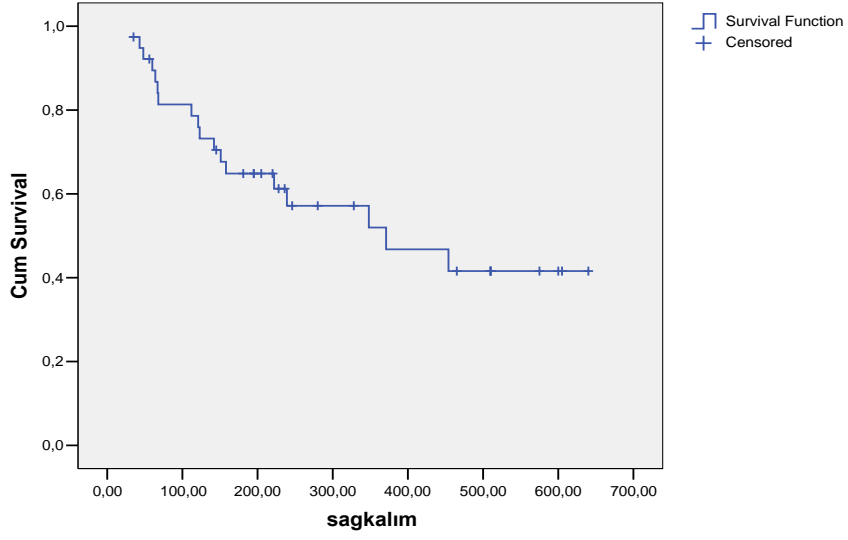
Yan Etki	n	%
Rash	16	41,0
Mukozit	8	20,5
Stomatit	5	12,8
Diyare	6	15,4

**Tablo-7:** Erlotinibin 2. Basamak ve sonrasındaki basamaklarda progresyon ve genel sağkalıma etkisi

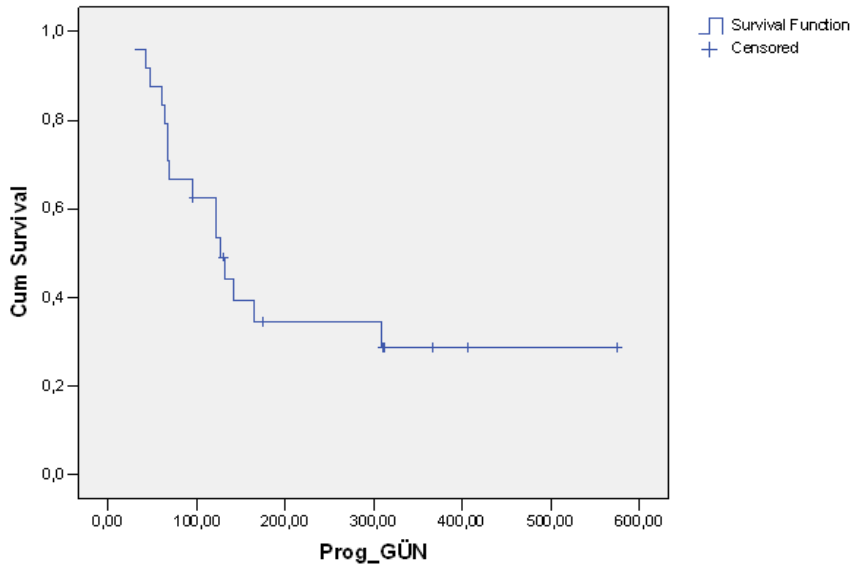
	*ER 2	**ER 3_4	P
	Ortalama	Ortalama	
Progresyona Kadar Geçen süre (Gün)	267 ± 82	183 ± 37	0,788
Genel Sağkalım	392 ± 65	358 ± 52	0,732

\* ER2: Erlotinibi 2. basamakta alanlar

\*\* ER3\_4: Erlotinibi 3. ve 4. basamakta alanlar



**Şekil-2.** Erlotinib tedavisi alan Evre 3B ve 4 hastalarda genel sağkalım süresi



**Şekil-3.** Erlotinib tedavisi alan Evre 3B ve 4 hastalarda progresyona kadar geçen süre

## TARTIŞMA

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturur ve bunların genellikle %55-60'ı ileri evre hastalık ile hekime başvurur. Bu hastalarda tam kür olasılığı düşük olduğu için, uygulanan tedavilerin öncelikli amacı semptomatik palyasyonu sağlamak ve sağkalım süresini arttırmaktır. Sistemik tedavilerin seçiminde hastanın yaşı, performans durumu, fonksiyonel kapasitesi ve ek hastalıkların varlığı göz önünde bulundurulur. Hedefe yönelik tedavilerin etkinliğinin gösterilmesinden sonra EGFR mutasyon durumunun da belirlenmesi önem kazanmıştır.

EGFR mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK'de sitotoksik kemoterapi ilaçları temel tedaviyi oluştururlar. Kemoterapi tek ajan veya kombinasyonlar şeklinde uygulanır. Yaşlı veya performans skoru düşük hastalarda tek ajan uygulaması tercih edilir (19). Günümüzde, ileri evre KHDAK tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapi ilaçları platinler, taksanlar, vinorelbin, gemsitabin ve premetrekset'tir.

İleri evre KHDAK tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedaviler, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib veya gefitinib) veya monoklonal antikordardır (bevacizumab veya cetuximab). Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi EGFR mutasyonu pozitif olan hastalarda temel tedaviyi oluşturur. Bevacizumab VEGF antikoru olup seçilmiş vakalarda platin bazlı kemoterapiyle kombine edilmesi hem hastaliksız sağkalımı hem de genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (19). Cetuximab ise EGFR antikoru olup, EGFR salgılayan tümörlerde kemoterapi ile kombine edilmesinin genel sağkalımı arttırdığı ancak hastaliksız sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Cetüksimabın hangi hastalarda kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (19).

Tedaviye rağmen progresyon gösteren KHDAK hastalarında ikinci basamak tedaviler kullanılır. Docetaksel ve premetreksed gibi sitotoksik ajanlar, EGFR TK inhibitörleri veya palyatif RT sekond-line tedavide kullanılan seçeneklerdir (19).

Son dönemde yapılan çalışmalar, ileri evre KHDAK'li hastaların tedavisinde hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının önemli bir yeri olduğunu ortaya koymuştur. Bu konu ile ilgili başlangıçta yapılan çalışmalarda, tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalarda 2. veya daha sonraki basamaklardaki etkinliği araştırılmıştır. Matsuura Shun ve ark. tarafından yapılan çalışma EGFR mutasyonu olmayan KHDAK hastalar için üçüncü basamak kemoterapi olarak erlotinibin etkinliği ve güvenliğini araştıran ilk çalışmadır (57). Tedaviye yanıt oranı %15 olarak tespit edilmiştir. Deri döküntüsü en sık karşılaşılan yan etki ve tedavi kesilmesinin en önemli sebebi olarak bildirilmiştir. Bu yan etkidışında ilaç oldukça iyi tolere edilmiştir.

TITAN (Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC) (58) çalışması ileri evre refrakter kötü prognoz özelliklerine sahip KHDAK hastalarda ikinci seçim tedavide erlotinib ile kemoterapiyi (docataxel yada pemetrexed) karşılaştırmıştır. 424 hastanın alındığıbu çalışmada 203 hasta erlotinib 221 hasta kemoterapi almıştır. Median sağ kalım erlotinib alanlarda 5,3 ay kemoterapi alanlarda 5,5 ay saptanmıştır (p=0,73). Erlotinib alanlarda en sık görülen yan etki döküntü iken kemoterapi alanlarda alopesi en sık yan etki olarak saptanmıştır. Bu çalışma ikinci basamak tedavide erlotinib tedavisinin de docataxel yada pemetrexed kadar etkin olduğunu göstermiştir (58).

Çin'de yürütülen diğer bir faz 3 çalışmada (OPTİMAL) ise erlotinib ile gemstabin ve karboplatin alan ileri evre KHDAK hastaları karşılaştırılmış (59). Bu çalışmada erlotinibin kemoterapiye göre progresyona kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiş (p=0.001) (13,1ay;4,6ay). Erlotinib kemoterapiye göre belirgin şekilde daha iyi tolere edilmiş ve hastaların tedavi uyumu çok daha iyi olmuş (59).

Adenokarsinomu olan, tümörü EGFR mutasyonu barındıran, sigara hiç içmemiş veya çok az içmiş, Asyalı ve kadın hastalarda erlotinib veya gefitinibin sistemik kemoterapilere göre daha yararlı olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri olan IPASS (Iressa Pan-Asya study) çalışmasında, gefitinib alan hastalardaki progresyona kadar geçen süre ve yanıt oranının, kemoterapi alanlardakine göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. EGFR mutasyonu olan hastalarda gefitinibe %71,2

kemoterapiye %47,3 oranında yanıt alındığı bildirilmiştir. (p=0,001). Gefitinib alanlarda progresyona kadar geçen süre 9,5 ay kemoterapi alanlarda 6,3 ay olarak saptanmıştır (p=0,001). Ancak genel sağ kalım arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. (gefitinib21,6 ay kemoterapi21,9 ay) (48).

Avrupa'da yürütülen çok merkezli randomize faz 3 çalışmada (EURTAC), ileri evre ve EGFR mutasyonu taşıyan akciğer adenokarsinomlu hastaların tedavisinde, progresyona kadar geçen sürenin erlotinib alan hastalarda, kemoterapi alan hastalardan daha uzun olduğu (9.7 ay vs 5.2 ay) tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, uygun hastalarda, hedefe yönelik ajanların ilk seçim tedavide etkili ve güvenilir olduğunu düşündürmüştür (Rosell R, lancet oncol 2012) (49).

Çalışmamızda değerlendirilen hastalar, ikinci veya daha sonraki basamaklarda erlotinib kullanmıştır. Elde edilen yanıt oranı %15.4'tür.

Bizde çalışmamızda kemoterapiye dirençli metastatik KHDAK nedeniyle, 2. veya daha sonraki tedavi basamağında erlotinib uygulanmış hastalarda, erlotinib tedavisinin etkinliğinin ve tolerabilitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalarımızda genel sağ kalım 377 gün saptanırken progresyona kadar geçen süre 242 gün bulunmuştur. IPASS asya ırkında bize benzer sonuçlar vermesi beklenen bir çalışma olmakla birlikte IPASS çalışmasında bu süreler bizim çalışmamıza göre daha uzun bulunmuştur. Ancak IPASS ta hastalar EGFR mutasyonu açısından seçilmiş hastalarken bizdeki hasta grubu rastgele seçilmiştir. Bundan dolayı göreceli olarak genel sağ kalım süresinin ve progresyona kadar geçen sürenin bizim çalışmamızdan daha uzun saptandığı düşünülmüştür.

Kadın hastalar ile erkekleri kıyasladığımızda ise progresyona kadar geçen süre açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken genel sağ kalım kadınlarda belirgin olarak daha uzun saptanmıştır (p=0.046). Bu da bize ilacın etkinliğinin kadın cinsiyette daha fazla olduğunu düşündürmüştür.

Erlotinibi 2. sırada alanlarda progresyona kadar geçen süre  $267 \pm 82$  gün, 3 ve sonrasında alanlarda  $183 \pm 37$  gün saptanmıştır. Genel sağ kalım ise birinci grupta  $392 \pm 65$  gün saptanırken 2. grupta  $358 \pm 52$  gün olarak

raporlandı. Bizim çalışmamızda progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım diğer çalışmalara göre daha uzun saptanmıştır. Bunda da çalışmaya 30 gün altında ilaç alanların katılmamasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Erlotinibi 2. seçim alan hastaların 5(33%)inde pogresyon saptanırken 7(47%)sinde stabil hastalık 3(20%)ünde kısmı yanıt izlendi.Diğer grupta 11 (48%) hastada progresyon 9(39%)hastada stabil yanıt 3(13%) hastada ise kısmı yanıt izlendi.

En sık görülen yan etkiler rash, mukozit stomatit ve diyaredir. Deri döküntüsü en sık karşılaşılan yan etki ve tedavi kesilmesinin en önemli sebebi olmasına rağmen genel olarak ilaç oldukça iyi tolere edilebilmiştir.

Grade 3-4 toksisite ile oldukça nadir karşılaşılmıştır.

Tüm çalışmalar ileri evre KHDAK'li hastaların tedavisinde hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının önemli bir yeri olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu ajanların optimal nasıl uygulanacağı sorusu tam olarak cevaplanmış değildir. Anti-EGFR tedavilerden TKI daha çok monoterapi olarak uygulama bakımından avantaj sağlamaktadırlar. Kemoterapi ile ardışık uygulamanın etkinliği halen araştırılmaktadır. Belirli hasta gruplarında daha etkili olan bu tedavi yaklaşımı özellikle olumlu toksisite profili nedeniyle yaşlı hasta grubu için de cazip bir seçenek gibi görünmektedir. Hedefe yönelik tedaviler tümör üzerinde statik etki gösteren biyolojik tedaviler olduğundan etkinlik değerlendirmesinde yanıt oranından daha çok stabil hastalık ve sağkalım oranları ile yaşam kalitesi parametrelerinin kullanılmasında yarar olduğu akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak ileri evre KHDAK tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak halen en uygun ve en etkili tedavi araştırmaya açık bir konudur. Tümörlerin moleküler heterojenitesinin gün geçtikçe daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik ilaçların tekrarlayan KHDAK'nin tedavisinde etkinlikleri bu ajanların hem birbirleriyle hem de KT ile kombinasyonunun en uygun tedavi stratejinin hangisinin olacağı konusunda yol gösterecek geniş çaplı çalışmaların gerekliliği daha belirgin olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, et al. Smoking and lung cancer. An overview , Cancer Research 1984; 44: 5940-58.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21-49.
3. Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. Can J Public Health 1994; 85: 385-388.
4. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States Lung carcinoma incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females. Cancer 1996; 77: 2464-70.
5. Weiss W. Cigarette smoking and lung cancer trends: A light at the end of the tunnel? Chest 1997; 111: 1414-16.
6. Payne S. 'Smoke like a man, die like a man?': A review of the relationship between gender, sex and lung cancer. Soc Sci Med 2001; 53: 1067-1080.
7. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1993-1994: first result from İzmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001; 37: 83-92.
8. Scagliotti G. Symptoms, sign and staging of lung cancer. European Respiratory Monograph 2001; 17: 86-119.
9. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
10. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21-49.
11. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med. 1993; 14: 1-16.
12. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. J Clin Oncol 2005; 23: 3175-85.
13. Yang CY, Cheng MF, Chiu JF, Tsai SS. Female lung cancer and petrochemical air pollution in Taiwan. Arch Envir Health 1999; 54: 180-5.
14. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, et al. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. Int J Cancer 2002; 100: 706-13.
15. 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.
16. Alberg SJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. Chest 2003; 123: 21-49

17. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
18. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
19. Initial systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer Last literature review version 18.3: Eylül 2010
20. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59: 828-32
21. Brown J, Thorpe H, Napp V et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7417-22
22. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617.
23. Delbaldo C, Michelis S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470.
24. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98
25. Azzoli CG, Baker S, Temin S et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer: *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251.
26. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 681.
27. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007; 18: 324-32
28. Patchel RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastase of the brain. *N Eng J Med* 1990; 322: 494-500.
29. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
30. Sai-Hong Ignatius Ou Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): A better mousetrap? A review of the clinical evidence 2012: 407–21.
31. R.C. Doebele, A.B. Oton, N. Peled, New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer *Lung Cancer*, 2010:69: 1–12.



32. Roskoski R Jr. The ErbB/HER receptor proteintyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* , 2004;319:1-11
33. Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol Cell* , 2003;12:541-52
34. Alroy I, Yarden Y. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett* 1997;410:83-86
35. Felip E, Baselga J. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.
36. Cerny T, Barnes DM, Hasleton P, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in human lung tumours. *Br J Cancer* , 1986;54:265-69
37. Dazzi H, Hasleton PS, Thatcher N, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in nonsmall cell lung cancer. Use of archival tissue and correlation of EGF-R with histology, tumour size, node status and survival. *Br J Cancer* , 1989;59:746-49
38. Wheatley-Price P, Shepherd FA. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes. *Curr Opin Oncol*, 2008;20:162-75
39. Douillard, J-Y, Giaccone, G, Horai, T, et al. Improvement in disease related symptoms and quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) treated with ZD1839 ('Iressa') (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:299
40. Natale, RB, Skarin, AT, Maddox, A-M, et al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced nonsmall-cell lung cancer patients receiving ZD1839 ('Iressa') in IDEAL 2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 :292a.
41. Thatcher N, Chang A, Parikh P. ISEL: A phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2005; 49: 4-12
42. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006; 1(8): 847-55.
43. Perez-Soler, R, Chachoua, A, Huberman, M, et al Final results from a phase II study of erlotinib (Tarceva™) monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer following failure of platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2003; 41: 246-56
44. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-32.
45. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 777-84.

46. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 785-94.
47. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5892-9.
48. Vokes EE, Chu E. Anti-EGFR therapies: clinical experience in colorectal, lung, and head and neck cancers. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 15-25.
49. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
50. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3): 239-46.
51. Kaplan FL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete estimation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
52. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. "American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer," *J Clin Oncol*, 2009, 27(36):6251-66.
53. Hidalgo M and Bloedow D, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Maximizing the Clinical Potential of Erlotinib (Tarceva)," *Semin Oncol*, 2003; 30: 25-33.
54. Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, et al, "Overcoming CYP1A1/1A2 Mediated Induction of Metabolism by Escalating Erlotinib Dose in Current Smokers," *J Clin Oncol*, 2009; 27(8): 1220-6.
55. Mir O, Blanchet B, and Goldwasser F, "Drug-Induced Effects on Erlotinib Metabolism," *N Engl J Med*, 2011,; 365(4): 379-80.
56. National Cancer Institute. Common toxicity criteria (Version 2), Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, USA: Bethesda;1999.
57. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one criterion of variance analysis. *J Am Stat Assoc* 1952; 47: 583–612.
58. Shun S Matsuura, Naoki N Inui, Yuichi Y Ozawa, Phase II study of erlotinib as third-line monotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutations. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(8): 959-63.
59. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(3): 300-8.
60. Prof Caicun Zhou MD, Prof Yi-Long, Wu MD , et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer

(OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011; 735 – 742.

## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Kırcaali Bulgaristan'da doğdum. 1989 yılında ailemle Türkiye'ye göç ettik ve Bursa'ya yerleştik. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bursa'da tamamladım. 2001 yılında Bursa Gazi Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2001-2003 yılları arasında Kocaeli Tıp Fakültesi'nde eğitim aldım. Sonrasında okul derecemden dolayı yatay geçiş hakkı kazandım ve 2003-2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. Haziran 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Özkan Kanat'a sabrı ve içtenliği için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Rıdvan Ali olmak üzere tüm İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD ve Radyoloji ABD öğretim üyelerine teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin istatistik değerlendirmelerinde emeği geçen Dr. Güven Özkaya'ya teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve karşılıksız her şeylerini bana sunan öncelikle annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme içtenlikle teşekkür ederim.