TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÖLÜNMÜŞ DOZ PLATİN İÇEREN KEMOTERAPİ TEDAVİLERİ PLANLANMIŞ İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA TEDAVİYE BAĞLI OLASI ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Mehmet BAYRAM

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Bülent YALÇIN

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÖLÜNMÜŞ DOZ PLATİN İÇEREN KEMOTERAPİ TEDAVİLERİ PLANLANMIŞ İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA TEDAVİYE BAĞLI OLASI ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Mehmet BAYRAM

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Bülent YALÇIN

ANKARA
2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan bütün hocalarıma, tezimin başlangıç ve yürütülme aşamasındaki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Abdullah BÜYÜKÇELİK' e ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Bülent YALÇIN'a sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum İç Hastalıkları Bölümü asistan arkadaşlarıma, eğitim hayatım süresince bana olan desteklerinden dolayı aileme ve asistanlık hayatım süresince ve tezimin yazımındaki sabır ve yardımlarından dolayı sevgili eşim ve canım oğluma

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY ii
ÖNSÖZ iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 AKCİĞER KANSERI 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Etyoloji 4
2.1.2.1. Sigara içimi 4
2.1.2.2. Radon 5
2.1.2.3. Mesleki maruziyet 5
2.1.2.4. Asbestos 5
2.1.2.5. Beslenme 6
2.1.2.6. Hava Kirliliği 6
2.1.2.7. Geçirilmis Akciğer Hastalıkları 7
2.1.2.8. Aile öyküsü 7
2.1.2.9. Genetik yatkınlık 7
2.1.3. Patoloji 8
2.1.3.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 9
2.1.3.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri 9
2.1.4. Klinik Bulgular 10
2.1.4.1. Primer tümöre ait belirti ve bulgular 10
2.1.4.2. Metastazlara ait belirti ve bulgular 11

2.1.4.3. Paraneoplastik Sendromlar 11
2.1.5. Tanı 12
2.1.5.1. Radyografi 12
2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi 12
2.1.5.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 13
2.1.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi 13
2.1.5.5. Balgam Sitolojisi 14
2.1.5.6. Bronkoskopi 14
2.1.5.7. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB) 14
2.1.5.8. Mediastinoskopi 15
2.1.5.9. Video yardımlı torasik cerrahi 15
2.1.6. Evrelendirme 15
2.1.6.1. KHAK'de evrelendirme 17
2.1.7 Tedavi 18
2.1.7.1 Kemoterapi 18
2.1.7.2. KHDAK Sisplatin Tabanlı Kemoterapi 19
2.1.7.3 Siplatine bağlı nefrotoksisite 19
2.1.7.4 Siplatine bağlı serum elektrolit dengesizliği 20
2.1.7.5 Siplatine bağlı hipomagnesemi ve hipokalsemi 21
2.1.7.6 Hipokalsemi ve hipomagnezemiye bağlı klinik semptom ve bulgular 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Hastalar 23
3.1.2 Hastalara uygulanan tedavi planı 24
3.1.3 Hastaların Elektrolit Dengesizliği açısından değerlendirilmesi 24
3.1.3.1 Elektrolit dengesizliğine bağlı gelişebilecek Semptomları Değerlendirmeye Yönelik Anket 24
3.2. Hastalarda Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi 24
3.3. Tedaviye bağlı Yan etkinin değerlendirilmesi 25
3.4. Kan Örnekleri 25

3.5. İstatistiksel Analiz 26
4. BULGULAR 27
4.1. Hasta özellikleri 27
4.2 Serum Mg düzeyi değişiklikleri ve klinik semptomlarla ilişkisi 28
4.3 Serum Ca düzeyi değişiklikleri ve klinik semptomlarla ilişkisi 30
4.4 Serum kreatinin düzeyi değişiklikleri 31
4.5 Serum K düzeyi değişiklikleri ve klinik semptomlarla ilişkisi 32
4.6 Tedavi toksisitesi 33
4.6.1 Serum elektrolit değişiklikleri 33
4.6.2 Diğer (elektrolit dışı) Yan Etkiler 34
4.7 Tedavi etkinliği (WHO'ya göre 34
5.TARTIŞMA 36
6.SONUÇ 39
ÖZET 40
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY 42
KAYNAKLAR 44
EKLER
Ek 1 Etik Kurul onayı 53
Ek 2 Elektrolit dengesizliğine bağlı gelişebilecek Semptomları Değerlendirmeye Yönelik Anket 55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
BT : Bilgisayarlı Tomografi
Ca : Kalsiyum
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA : Ethylene daimine tetra acetate
EKG : Elektrokardiyografi
GFR : Glomerüler filtrasyon Hızı
HCO3 : Bikarbonat
IASLC : International Association for the Study Lung Cancer
İV : intravenöz
K : Potasyum
KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
Kr : Kreatinin
Mg : Magnezyum
MR : Magnetik Rezonans
Na : Sodyum
NaCl : Sodyum Klorür
OKT : Organik Katyon Transferaz
PET : Pozitron Emisyon Tomografi
PS : Performans Status
PTH : Parathormon
TNM : Tümör Nod Metastaz
VALG : Veterans Administration Lung Cancer Group
VATS : Video Yardımlı Torasik Cerrahi
VCSS : Vena Cava Superior Senromu
WHO ; Dünya Sağlık Örgütü
5 HT 3 : 5 Hidroksi Triptamin 3
18 F FDG : 18 F Flourodeoksi Glukoz

ŞEKİLLER DİZİNİ

SayfaNo

Şekil 4.1 Mg düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi 29

Şekil 4.2 Ca düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi 30

Şekil 4.3 Serum kreatinin düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi 32

Şekil 4.4 Serum Potasyum düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi 33

Şekil 4.5 Kaplan-Mayer sağkalım eğrisi 35

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1 WHO 2004 sınıflandırmasına göre akciğer malign epitelyal tümörleri ve histolojik varyantları 8

Tablo 2.2 Akciğer Kanserinin TNM evreleme (IASCL 2009) 16

Tablo 2.3 Akciğer Kanserinin evrelemesi(IASCL 2009) 17

Tablo 3.1 Objektif yanıt değerlendirilmesi WHO yanıt kriterleri 25

Tablo 4.1 Hasta grubuna ait yaş, cinsiyet, evre, hücre tipi, performans durumu ve uygulanan tedavi kürü sayısı 28

Tablo 4.2 Hastaların kemoterapi başlangıcında ve her kemoterapi kürü öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen serum Mg düzeyi 29

Tablo 4.3 Serum Ca düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi 30

Tablo 4.4 Serum Kreatinin düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi 31

Tablo 4.5 Hastaların kemoterapi başlangıcında ve her kemoterapi kürü öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen K düzeyi 32

Tablo 4.6 Elektrolit düzensizliği gelişen hastaların gruplandırılması ve yüzde değerleri 34

Tablo 4.7 Hastalarda gelişen yan etkiler ve yüzde değerleri 34

Tablo 4.8 Hücre tipi, evre ve toplamdaki yanıt oranları ve yüzde değerleri 35

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada sık görülen bir kanser türü olup, kanser görülme sıklığı açısından erkeklerde 1. sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. sıradadır. Kansere bağlı ölüm sebepleri açısından her iki cinstede ilk sırada yer almaktadır. Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle ölmekte ve her yıl akciğer kanserli hasta sayısında % 0,5 oranında bir artış görülmektedir.[1–3] Etyolojisinde sigaranın önemli oranda rol oynaması, önlenebilir bir kanser türü olma özelliğini beraberinde getirmektedir. Bir toplumda akciğer kanseri görülme sıklığı, o toplumun 20 yıl önceki sigara kullanma alışkanlığı ile yakından ilişkilidir.[1,2]

Akciğer kanserinin mortalitesi tedaviye rağmen yüksek olmasının nedeni, hastaların çoğunun ileri evre hastalıkla başvurmasıdır.[4] Büyük tarama çalışmalarında, maalesef, akciğer kanserinin erken tanısı mümkün olamamakta ve total mortalite değişmemektedir. Akciğer kanserinin prognozu, hastanın tanıdaki performans durumu (PS) ve tümör evresine bağlıdır. Bununla beraber, hastalığın heterojen bir grup olması nedeniyle, aynı evre ve aynı prognostik özelliklere sahip hastalar arasında sağkalım farklılıkları görülebilmektedir.

Sitotoksik kemoterapi küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin tedavisinde artan bir öneme sahiptir. Lokalize hastalıkta kemoterapinin cerrahi tedaviye eklenmesi sağkalım oranını arttırmaktadır. İlerlemiş hastalıkta uygulanan kemoterapi sağkalım süresini bir miktar arttırmakta ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir.[5]

Son birkaç dekattan beri, platin grubu ilaçlar (sisplatin, karboplatin) tek başına veya kombine kemoterapi rejimlerinin içinde kullanılan önemli ilaçlardır.[5] Sisplatin, bulantı-kusma, nefrotoksisite, nöropati ve ototoksisite gibi yan etkilere neden olurken, karboplatinin myelotoksik etkisi daha ön plandadır. Sisplatine bağlı nefrotoksisite, başlıca glomerül, proksimal ve distal tübül hasarı sonucu oluşur ve dozla ilişkilidir.[6]

Sisplatinin yaptığı glomerüler hasar, glomerül filtrasyon hızında azalma, serum kreatinin düzeyinde yükselme ve kreatinin klirensinde azalmaya neden olur. Tübüler hasar, elektrolit reabsorbsiyonunun azalması sonucunda, idrarla aminoasit,

magnezyum (Mg), potasyum (K), kalsiyum (Ca) ve bikarbonat kaybına neden olur. Sisplatin kullanımını sonrası hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi ve hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları beklenebilir.[6,7,8]

Sisplatin KHDAK tedavisinde kullanılan temel bir kemoterapötik ilaçtır. Klasik uygulamada, sisplatin, tek günde 50-100 mg/m^2 dozlarında, 21 veya 28 günde bir şeklinde uygulanmaktadır.[10,11,12] Sisplatin ile ilişkili yan etkiler yaşam kalitesini olumsuz etkilenmekte, bazen doz redüksiyonuna veya tedavinin kesilmesine yol açabilmektedir. Bu dozlarda uygulanan sisplatinin serum Mg, Ca ve K bozuklukları gelişebilmekte ve replasman tedavilerini gerektirebilmektedir.

İleri evre KHDAK'nde, sisplatinli kombinasyon tedavileriyle elde edilen tümör cevabı % 30-54 arasında değişmektedir.[10,11,12] Sisplatinin bölünmüş dozlarda (30-35 mg/m^2/gün, 21 günde bir, 1. ve 8. günlerde iv) kullanımının etkin olduğunu ve yan etki insidansının daha az olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur.[13,14]

Literatürde, kanserli hastalarda, sisplatinli tedavilere bağlı gelişen serum elektrolit (Ca ve Mg) bozukluklarını araştıran prospektif çalışmaların olmasına rağmen, bunun klinik önemini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu çalışmamızda, bölünmüş dozlarda platinli kombinasyon kemoterapisi alması planlanmış ileri evre KHDAK'li olgularda, kemoterapinin neden olabileceği serum elektrolit (Mg, Ca ve K) bozukluklarının sıklığını, gelişen bu durumun klinik önemini saptamak ve elektrolitlerin yerine konulma ihtiyacının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma prospektif bir gözlem çalışması olup tedavi tercihlerine müdahale edilmemiştir. Ayrıca, tedavi etkinliği ve yan etkiler de değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada sık görülen bir kanser türü olup, kanser görülme sıklığı açısından, erkeklerde 1. sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm sebepleri açısından her iki cinstede ilk sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)'nde yapılan istatistiklerde 2004 yılı için Erkeklerde kanser ölümlerinin % 34'ünü, kadınlarda ise % 24'ünü oluşturmaktadır.[15,16] Tüm dünyada kanserler arasında % 12,8 (yılda 1 milyon yeni vaka) oranında görülmektedir ve tüm kanser ölümlerinin % 17,8'ini oluşturmaktadır. 2000 yılında dünyada yeni tanı alan 1,2 milyon akciğer kanserli olgu olup, bunların da % 52'si gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle ölmekte ve akciğer kanserli hasta sayısında yılda % 0,5 oranında artış görülmektedir.[15,16]

Akciğer kanseri insidansı özellikle 65 yaş ve üzerinde artmaktadır.[16] Etyolojisinde büyük oranda sigaranın rol oynaması, bu hastalığın önlenebilir bir kanser türü olma özelliğini göstermektedir. Sigara içiminin ve kısmen de endrüstrinin artmasıyla birlikte, 1950'li yıllardan günümüze, insidans giderek artmaktadır. Maalesef, kadınlarda da insidans giderek artmakta ve akciğer kanseri görülme yaşı düşmektedir.

Akciğer kanseri, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kentsel yerleşim alanlarında daha fazla görülmektedir. Bu hastalık, ABD, Avrupa, Avusturalya, Yeni Zelanda ve Doğu Asya'da daha sık görülmektedir. ABD'de akciğer kanseri insidansı, zenci erkeklerde beyazlara göre % 50 daha fazla olmasına rağmen, kadınlarda böyle bir fark bulunmamaktadır.[15,16]

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı 2005 yılı verilerine göre, tüm kanser türleri içinde %31,1 ile 1. sırada akciğer kanseri gelmektedir. Erkeklerde akciğer kanseri 1.sırada iken, kadınlarda 4.sırada yer almaktadır.[17]

2.1.2.Etyoloji

2.1.2.1. Sigara İçimi

Akciğer kanserinin patogenezinden % 85–90 oranında sigara sorumlu olup, nedeni belli olan az sayıdaki kanserlerden biridir. Günlük içilen sigara sayısının ve içilen yılın artması ve sigaraya erken yaşta başlanması, akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Sigarayı bırakma süresi ile doğru orantılı olarak kanser gelişme riski azalmaktadır. Sigara içilen yıl sayısı (paket/yıl) kritik öneme sahiptir. Günde bir paket ve üzeri ile, 20 yıl ya da daha fazla süre sigara içenlerde akciğer kanseri riski 10–65 kat daha fazladır. Sigaranın bırakılmasından 5 yıl sonra riskin azaldığı görülmektedir.[18,19,20,21]

Pipo, puro ve çiğneme tütün kullanımında da akciğer kanseri riski artmakla beraber bu risk, karsinojen konsantrasyonuna bağlı olarak sigara kullanımından daha düşüktür. Pasif sigara içimi de akciğer kanseri riskini sigara kullanmayanlara göre % 20 arttırmaktadır. [20]

Sigara içen ve içmeyenler arasında akciğer kanserinin histolojik tip dağılımı farklılık göstermektedir. Sigara içmeyenlerde, her iki cinste de, adenokanser daha sık görülmesine rağmen, sigara içen erkeklerde epidermoid kanser, kadınlarda ise küçük hücreli karsere daha sık rastlanmaktadır.[22]

Sigara dumanının etkisi, karsinojenlerin DNA'ya kadar ulaşması, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşturması yoluyla olmaktadır. Sigaradaki karsinojenler, ko-karsinojenler (kendileri karsinojen olmayan ancak diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran) ve tümör promotorları (karsinojenezi geri dönüşümsüz olarak potansiyalize eden ve kendileri karsinojen olmayan maddeler) olmak üzere binlerce madde içermektedir. Sigara dumanındaki önemli karsinojenler, polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde, nikotinin nitrozasyonundan olusan nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon (NNK) en güçlü ve en mutajen karsinojendir. Sigara dumanı 6000 kadar kimyasal maddeden oluşmaktadır ve bunlardan 55 kadarının karsinojen olduğu bilinmektedir.[23]

Sigara dumanına maruz kalan tüm bronş epitelinde morfolojik olarak gelişen bir takım değişiklikler kanser gelişimine yol açmaktadır. Bu değişiklikler sırasıyla, hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv kanserdir. Karsinoma insitunun invaziv kanser halini alması için 4–5 yıllık bir sürece ihtiyaç olduğu gösterilmiştir.[23]

2.1.2.2. Radon

Sigaradan sonra akciğer kanserinin ikinci en sık nedeninin radon olduğu belirlenmiştir. Radon, uranyumun kırılmasıyla doğal olarak oluşan bir gazdır. Genellikle toprak ve suda bulunur. Radonla ilişkili risk artışı, konutlarda ortama yayılan parçalanma ürünlerinin inhalasyonuyla ilişkilidir. İnhale edilen radonun karsinojenik etkisi, partiküle radon emülsiyonundan daha fazladır. Akciğer kanseri etyolojisinde %10–14 oranında radonun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir.[24]

2.1.2.3. Mesleki Maruziyet

Mesleki bazı ajanların da akciğer kanserine yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu ajanlara maruziyet sonucunda, akciğer kanseri 1,3–1,6 kat daha sıklıkta görülmektedir. Mesleki akciğer kanserli olguların yarıdan fazlası asbest maruziyeti ile ilişkilidir. Avrupa Birliği'nde çalışanların % 23'ünün mesleki karsinojen maruziyetinde olduğu belirlenmiştir. Asbestten başka, mesleki olarak radon, krom, nikel, kömür, kadmiyum, uranyum parçalanma ürünleri, demir, arsenik, alüminyum, polisiklik hidrokarbonlar ve formaldehite maruz kalmanın akciğer kanseri riskini arttırdığı rapor edilmiştir.[25,26]

2.1.2.4. Asbestozis

Asbest doğada bulunan, ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklı olan bir grup fibröz silikatın genel adıdır. Gemi, uçak, otomobil ve inşaat sanayiinde, ayrıca tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde ise, İç Anadolu ve Diyarbakır'da çevresel asbest maruziyeti mevcuttur. Asbest liflerinin inhalasyonuna bağlı olarak akciğer

kanseri gelişebilmekte ve bu risk kümülatif asbest maruziyetiyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Asbest maruziyeti ve sigara içimi birlikteliği, sinerjistik olarak akciğer kanseri riskini daha da arttırmaktadır.[25,26]

2.1.2.5. Beslenme

Beslenmenin akciğer kanseri üzerinde çift yönlü, hem koruyucu hem de zarar verici etkisi olduğu gösterilmiştir. Sebze ve meyveler, içerdikleri antioksidan ve vitaminler sayesinde koruyucu gıdalardır. Bilinen en önemli koruyucu, antioksidan madde ise beta karotenlerdir. Elma, greyfurt, kırmızı şarap, domates, havuç, brokoli ve çayda bulunan flavonoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Zeytinyağı, omega–3 ve omega–6 yağ asitlerinden zengin diyetin akciğer kanseri gelişme riskini azalttığı tespit edilmiştir.[27]

Sigara içiminin diyetle alınan vitaminlerin seviyesini, özellikle de, vitamin C'nin seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Sigara içicilerde ve içmeyenlerde, taze sebze ve meyve, vitamin C, karonetoidlerin (özellikle beta karotenin) akciğer kanseri riskini tüm histopatolojik tipler için ve her iki cinsiyette azalttığını gösteren araştırmalar vardır. [28]

2.1.2.6. Hava Kirliliği

Hava kirliliğinin akciğer kanseri üzerinde etkisini ölçmek, maruziyet miktarının ölçülmesindeki zorluklardan dolayı güçtür. Atina'da yapılan bir çalışmada, hava kirliliğinin sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırdığı, içmeyenlerde ise tek başına bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Şehirlerde yaşayanlarda akciğer kanseri insidansı kırsal kesimde yaşayanlara göre 1,2–1,3 kez daha fazladır. Başta poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom gibi metaller olmak üzere fosil yakıt ürünleri, motorlu araçların egzos dumanı ve kömür dumanı hava kirliliği yapan karsinojenik nedenler içinde sorumlu tutulmaktadır. [29]

2.1.2.7. Geçirilmis Akciğer Hastalıkları

Akciğer kanseri riskini arttıran hastalıklar arasında, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz, silikozis ve akciğer fibrozisi yer almaktadır. Etki mekanizması, karsinojenlerin hücrelere penetrasyonu sonucu akciğer dokusunda oluşan inflamasyon ile açıklanmaktadır. Bu hastalıklar içinde akciğer kanseri için en yüksek risk % 8,8 ile KOAH'dır.[15,26]

2.1.2.8. Aile öyküsü

Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen, hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riskinin 2,4 kat arttığı bildirilmektedir. Artmış ailesel riskin yaş, cinsiyet, mesleksel maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu, akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür.[25]

2.1.2.9. Genetik yatkınlık

Tüm sigara içicilerin sadece % 10-20'sinde akciğer kanseri gelişimi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Genetik aktarım, sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür. Genetik aktarım temelde iki enzimatik grupla ilişkilidir. Bunlar multipl genler tarafından kodlanan faz I ve faz II enzim sistemleridir. Bu gen gruplarının esasını sitokrom P–450 süperailesi, glutatyon S-transferaz ve N-asetil transferaz süperailesi oluşturmaktadır. Faz I enzim sistemi, ekzojen maddeleri reaktif bileşenlere dönüştürme yeteneğine sahiptir. Faz II ise, konjugasyon veya suda çözünürlüğü değiştirerek bu maddelerin eliminasyonunu sağlayabilmektedir. Bu enzim sistemlerinin karsinojenlere karşı az veya daha fazla başarılı olmasının genetik aktarım ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.[21,27]

Akciğer kanseri ile ilişkili olan gen grupları; faz I genleri olan CYP1A1, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 ve faz II genleri olan GSTM1,GSTT1, GSTP olup en çok suçlanan genler ise CYP1A1, CYP2D6 ve GSTM1'dir.[30,31]

2.1.3. Patoloji

WHO tarafından 2004'de yapılan akciğer ve plevra malign epitelyal tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması Tablo-1'de özetlenmiştir.[32]

Tablo 2.1 WHO 2004 klasifikasyonuna göre akciğer malign epitelyal tümörleri ve histolojik varyantları

1.Yassı hücreli karsinom
Varyantları - Papiller - Şeffaf hücreli - Küçük hücreli - Basaloid
2. Küçük hücreli karsinom
Varyant - Kombine küçük hücreli karsinom
3. Adenokarsinom
Subtipler - Asiner - Papiller -Bronkoalveoler karsinom: - Nonmüsinöz (Clara hücresi/ tip II pnömosit tipleri) - Müsinöz(goblet hücre tipi) - Mikst müsinöz ve non müsinöz veya hücre tipi belirlenemeyen - Müsin yapan solid adenokarsinom - Mikst - Varyantlar: - iyi diferansiye fötal adenokarsinom, - müsinöz adenokarsinom - müsinöz kist adenokarsinom , - taşlı yüzük hücreli, - şeffaf hücreli
4. Büyük hücreli karsinom
Varyantlar - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Basaloid karsinom - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom - Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
5- Adenoskuamöz karsinom
6- Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar
- Spindl ve/veya dev hücre içeren karsinomlar (pleomorfik karsinom, spindl hücreli karsinom, dev hücreli karsinom) - Karsinosarkom ve - Blastom (pulmoner blastom)
7- Karsinoid tümör
- Tipik karsinoid - Atipik karsinoid - Diğerleri
8- Tükrük bezi karsinomları
- Mukoepidermoid karsinom - Adenoid kistik karsinom ve diğerleri

2.1.3.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri:

Epidermoid (skuamöz hücreli) karsinoma, proksimal segment bronşlarından köken alır ve tüm akciğer kanserlerinin % 30'unu oluşturmaktadır. En erken formu karsinoma insitudur. Karsinoma insitu gelisimi için en az 3–4 yıl gereklidir. Skuamöz metaplaziden displaziye, karsinoma insituya, invaziv karsinomaya ilerleyiş 5–15 yıl gibi bir zaman alabilir. Skuamöz displazi ve karsinoma insitu normal mukozaya geri dönebilir. Radyolojik olarak nekroza bağlı merkezi kavitasyon, mikroskobik olarak da keratin ve interselüler köprü oluşumu görülebilmektedir.[32,33]

Adenokarsinoma, tüm akciğer kanserlerinin % 25-30'unu oluşturmaktadır. Genellikle periferal yerleşimli olup, kadınlarda daha sık görülmektedir. Alveolar yüzey epiteli ya da bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı ve akciğer infeksiyonlarına bağlı gelişen fibrozise ikincil olarak da adenokarsinoma gelişebilir. Skar karsinomu da denilen bu tipin prognozu diğer adenokarsinomalardan daha kötüdür.[32,33,34]

Büyük hücreli karsinoma, tüm akciğer kanserlerinin % 9'unu oluşturmaktadır. Santral veya periferik yerleşim gösterebilir. Histolojik olarak büyük nükleuslu, belirgin nükleoluslu ve kötü diferansiye özellik göstermektedir. Büyük hücreli nöroendokrin tümörler, KHAK'lerine benzemekte ve periferal palizatlanma, rozet formasyonu gibi nöroendokrin özellik taşıyanları kötü prognoz göstermektedir.[32,33,34]

2.1.3.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri:

Küçük hücreli karsinom (KHAK), genellikle sigara içenlerde görülmekte ve akciğer kanserlerinin % 20-25'ini oluşturmaktadır. Sıklıkla santral-peribronşiyal yerleşimli, submukoza ve periferik parankimal dokuları infiltre eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Yoğun nukleuslu, dar sitoplazmalı, düzenli küçük hücrelerden oluşmaktadır. Primer akciğer kanserleri içinde en hızlı seyirli olması, erken dönemde hematojen ve lenfatik metastaz yapması ve bu nedenle cerrahi tedaviden daha çok medikal ve radyasyon tedavi uygulanması nedeniyle, diğer akciğer kanserlerinden farklı bir grup olarak değerlendirilmektedir. Tanı

konulduğunda genellikle yayılmıştır ve tedavi ile ortalama yaşam 10–11 ay kadardır.[33,34]

2.1.4. Klinik Bulgular:

Akciğer kanserli hastaların % 90'dan fazlası başvuru sırasında lokal, metastatik yada tümörün sistemik etkilerine bağlı olarak semptomatiktir. Akciğer kanserinin semptom ve bulguları, primer tümörün gelişmesi ve büyümesi, tümörün mediastene bölgesel yayılımı, tümörün sistemik yayılımı ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucunda ortaya çıkmaktadır.[36]

2.1.4.1. Primer Tümöre ait Belirti ve Bulgular

Akciğer kanserinin bulguları erken evrede genellikle belirsiz ve nonspesifiktir. Lokal büyüme ve intratorasik yayılıma ait bulgular, tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlıdır. Öksürük, balgam (kanlı balgam olabilir), kilo kaybı, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı, halsizlik en sık semptomlardır. Santral tümörler postobstrüktif pnömoniye yol açabilirler. Rekürren laringeal sinir tutulumu ses kısıklığına, kanserin özefagusa yayılımı veya basısı ise disfajiye neden olabilmektedir. Tümörün vena kava süperioru invaze etmesi ya da bası yapması sonucunda vena kava superior sendromu (VCSS) gelişebilmektedir.[35,36] VCSS, en sık KHAK'de, ikinci sıklıkta ise epidermoid karsinomada görülür. Apikal bölgede görülen ve Pancoast tümörü olarak da bilinen şeklinde, Horner sendromuna yol açabilmekte ve bu en sık epidermoid karsinomada görülmektedir. Perikarda en sık metastaz yapan tümör, kanser akciğer kanseri olup kardiyomegali, aritmi ve tamponat gelişebilmektedir. Frenik sinir invazyonunda, hıçkırık ve diyafram paralizisi görülebilmektedir. Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöritik göğüs ağrısıdır. Akciğer kanseri hastalarının % 15-50'sinde plevral effüzyon görülmektedir.[35,37]

2.1.4.2. Metastazlara ait Belirti ve Bulgular

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda, KHAK'lerinin % 60'ı, KHDAK'lerin % 30-40'ı metastatik evrededir. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır. Kemik metastazları sıklıkla osteolitik tipte görülmekle beraber adenokarsinomada osteoblastik tipte, asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadran hassasiyeti, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi başağrısı, konvülziyon, parezi-parelizi gibi bulgulara yol açabilmektedir.[36,37]

2.1.4.3. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, tümör ve metastazının olmadığı organlarda kansere bağlı görülen belirti ve bulgulardır. Akciğer kanserlerinin % 7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, KHAK'lerinin % 10'unda görülür, evre ve prognozla korelasyon göstermez. Ektopik ACTH salınımına bağlı hiperadrenokortisizm KHAK'lerinin % 5'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Kemik metastazı olmadan görülen hiperkalsemi, parathormon benzeri bir proteinin salgılanmasına bağlı olup, en sık epidermoid karsinomada görülmektedir.[35]

Nörolojik paraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalar ile olur, en sık KHAK'de görülmektedir. Sendromun şiddeti tümörün hacmine bağlı değildir. KHAK'de % 3 oranında görülen Eaton-Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik bir sendromdur. Subakut duyusal nöropati, opsoklonus, myoklonus KHAK' lerinde sık görülen paraneoplastik sendromlar arasındadır.[38]

Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHDAK'de görülmektedir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişiklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülmektedir.[35-38]

Nonbakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveoler tip olmak üzere adenokarsinomada görülmektedir. Merkezi sinir sistemi, böbrek ve koroner arterlere emboli bulguları olabilmektedir. Adenokarsinomada gezici tromboflebitler de görülebilmektedir.[38]

2.1.5. Tanı

Akciğer kanserli bir hastada tedavi seçimi ve sonuçta hastalığın prognozu, hastalığın tanı esnasındaki evresi ile yakından ilişkilidir.

2.1.5.1. Radyografi

Posteroanterior ve lateral akciğer grafileri, akciğer kanserinin görüntülenmesinde ilk başvurulacak yöntemdir. Belirgin lezyonlar net bir şekilde seçilebileceği gibi bazı olgularda lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Eşlik eden atelektazi, postobstrüktif pnömoni, kot erozyonu, plevral effüzyon ve mediastinal lenfadenopati (LAP) primer akciğer kanserini düşündüren grafi bulgularıdır.[39]

2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi:

Son yıllarda büyük gelişmelerin görüldüğü bilgisayarlı toraks tomografisi, akciğer kanseriyle uğraşan hekimlerin en önemli yardımcılarından biridir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde en sık seçilen görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Mediastinal lenf nodları, parankim lezyonları ve plevral boşluk hakkında bilgi verir. Akciğer parankimini görüntülemedeki üstünlüğü, 5 mm'den küçük pulmoner nodülleri saptamada daha sensitif oluşu, daha ucuz olması, mediastinal lenf nodlarının ve nodüllerin kalsifikasyonunu saptaması avantajlı özellikleri arasında gelmektedir.

Apikal lezyonların görüntülenmesinde magnetik rezonans görüntüleme (MRG), endobronşiyal lezyonların saptanmasında fiberoptik bronkoskopi, BT'ye göre daha başarılıdır.[40] Metastatik lezyonların saptanmasında, karaciğerde ultrasonografi (USG) ve BT merkezi sinir sisteminde MRG kullanılabilir. Adrenal

bezlere sessiz metastaz sık görüldüğünden akciğer kanseri düşünülen hastalarda BT'nin bu alanıda içermesi önerilmektedir.[40]

Toplumda adrenal adenomanın % 2–9 oranında görülmesi nedeniyle BT'de adrenal kitlenin saptanması akciğer kanserinin evrelendirilmesinde sorun olabilir. Adrenal kitlenin 3 cm'den büyük olması metastaz olasılığını güçlendirir. MRG ve USG, adrenal benign adenomalardaki yağ ve kolesterol birikimini göstererek yardımcı olabilir.[40]

2.1.5.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akciğer kanserinin esas tanısında MRG'nin yeri bulunmadığı söylenebilir. BT ile çözüm getirilemeyen olgularda sorunu çözümlemede MRG'nin rolü olabilir. MRG, çok düzeyli görüntü eldesi, vasküler anatomi ve kan akımının görüntülenebilme özelliği, yüksek yumuşak doku kontrastı gibi birtakım özelliklere sahiptir. MRG, Pancoast tümörlerinin rezektabilitesinde, mediastinal yapılara, göğüs duvarı ve vertebralara tümör invazyonunda belirgin tanısal değere sahiptir.[40]

2.1.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

Kanser hücrelerinde normal hücrelere oranla artmış glikoz tüketimi gözlenmektedir. 18F-Fluoro deoksi glukoz (18F-FDG), izotopla işaretlenmiş glikoz analoğu bir radyofarmosötiktir. Tümör histopatolojisine göre 18F-FDG tutulum yoğunluğu değişiklik göstermektedir. Epidermoid karsinom gibi KHDAK'leri iyi derece tutulum gösterirken, bronkoalveolar ve karsinoid tümörler gibi yoğun müsinöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörlerde patolojik düzeyde 18F-FDG tutulumu olmayabilir. 18F-FDG PET soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında, akciğer kanserinin ilk ve yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, radyoterapi planlamasında etkin rol oynamaktadır.[41]

Hem BT hem de PET akciğer kanseri evrelemesinde önemli rol oynayan görüntüleme teknikleridir. PET/BT bu iki görüntüleme tekniğinin kombinasyonu ile elde edilmiş hibrid görüntüleme sistemidir. PET ile dokuların metabolik ve biyolojik işlevi hakkında fikir edinilirken, bu bilgiler BT'de elde edilen anatomik görüntüler

ile birleştirilmekte, böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkla saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olmaktadır.[41]

Soliter pulmoner nodüllerde, benign-malign ayrımında 18F-FDG PET'in duyarlılığı % 97, özgüllüğü ise % 78 bulunmuştur. Ancak PET bronkolveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde yalancı negatiflik gösterebilmektedir. Aktif tüberküloz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz-inflamatuar durumlarda ise yalancı pozitiflik gözlenebilir. Artmış 18F-FDG tutulumu gösteren nodüller, aksi ispatlanıncaya kadar malign kabul edilmelidir.[41]

2.1.5.5. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi, akciğer kanserinin tanısında invaziv olmayan, duyarlılığı % 20–90 arasında değisen bir yöntemdir. Örnekleme sayısının artmasıyla duyarlılığı artmaktadır. Tümörün santralde ve üst lobda yer alması, büyük olması tanı koyma olasılığını arttırmaktadır.[43]

2.1.5.6. Bronkoskopi

Bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısında en önemli tanı yöntemidir. Santral tümörlerde histopatolojik tanı oranı % 79–98 iken, periferik tümörlerde bu değer % 48-80'e düşmektedir. Bronkoskopi ile tümörün yaygınlığı hakkında bilgi edinilir. Bronkoskopi ile ulaşılabilen bronş içi tümörlerde bronkoskopik evrelemenin doğruluğu % 95'e ulaşabilmektedir.[42]

2.1.5.7. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB)

Akciğer kanserinin tanısında, TTİİAB, yüksek sensitivitesi olan bir tekniktir (% 88-92). İnce iğne aspirasyonu kör perkütan biyopsi alarak ya da floroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da magnetik rezonans eşliğinde yapılabilir. Periferik lezyonlarda sensitivitesi fiberoptik bronkoskopiden daha yüksektir.[42]

2.1.5.8. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesidir. Mediastinoskopinin sensitivitesi % 87, spesifitesi % 100'dür. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama % 9'dur. Yalancı negatiflik oranı, paratrakeal bölgede çok düşük iken (% 1-2), subkarinal bölgede % 6 oranındadır .[44]

2.1.5.9. Video yardımlı torasik cerrahi

Video yardımlı torasik cerrahi (video associated thorasic surgery, VATS) tüm plevral boşluğun direkt olarak izlenmesi ve değerlendirilmesini sağlamaktadır. Buna göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzeyde dahildir. Aynı zamanda pulmoner metastazların, göğüs duvarının tümör tarafından invazyonunun değerlendirilmesi ve ipsilateral tüm lenf nodu istasyonlarının araştırılmasında faydalıdır. Şüpheli metastatik lezyonlardan da biyopsi alabilme kolaylığı sağlamaktadır. VATS'ın en faydalı olduğu konulardan biri de plevral metastazların tespitidir.[45]

2.1.6. Evrelendirme

Akciğer kanserinin evreleme sisteminin 1997 yılında Mountain tarafından yapılmıştır. 2009 yılındaki değişiklikler ile son halini almıştır (Tablo 2.2). [46]

Tablo 2.2 Akciğer kanserinin TNM evreleme sistemi:

Tx	Tümörün büyüklüğü değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma insitu.
T1	Tümörün en geniş çapı 3 cm ya da küçük, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon bulgusu yok tm≤2cm T1a 2cm<tm≤3cm T1b
T2	Tm>3cm fakat ≤7cm ya da aşağıdaki özelliklerden birine sahip ise Karinadan en az 2 cm uzaklıkta ana bronş tutulumu Visseral plevra invazyonu Hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömonitis Tm büyük çapı>3cm fakat ≤5cm T2a Tm büyük çapı>5cm fakat ≤7cm T2b
T3	Tm>7cm ya da göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard birine doğrudan invazyon; ya da ana bronşta karinaya 2 cm'den daha yakın ama karinayı tutmayan tümör; ya da tüm akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömonitis ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda ayrı tümör nodülleri
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup: Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea**,** özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; ya da Aynı tarafta farklı lobda ki tümör nodülleri
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendilememesi.
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronsiyal 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	Karsı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendilememesi.
M0	Uzak metastaz yok
M1	M1a: Maling plevral sıvı, malign plevral nodül ve malign perikardial sıvı veya karşı akciğerdeki nodüller M1b Akciğer ya da plevra dışındaki uzak metastazlar

Tablo 2.3 Akciğer Kanseri TNM evrelemesi[46]

Okkült Karsinoma	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a T1b T2a T2b	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
Evre IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Evre IIIA	T1-3 T3 T4	N2 N1 N0-1	M0 M0 M0
Evre IIIB	T4 T1-4	N2 N3	M0 M0
Evre IV	HerT HerT	HerN HerN	M1a M1b

2.1.6.1. KHAK'de Evrelendirme

KHAK'de TNM evrelendirmesinden ziyade yaygın hastalık olma özelliği nedeniyle "Veterans Administration Lung Cancer Group"un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın evre hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır.

"International Association for the Study Lung Cancer" (IASLC) bu sistemi tekrar düzenlemistir.[47]

Sınırlı hastalık evresinde, Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karsı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular lenf nodu metastazı, aynı taraf malign plevral effüzyon (TNM'ye göre evre I,II,III tümör) mevcuttur.[47] Yaygın hastalıkta ise, sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümörler söz konusudur (TNM'ye göre evre IV tümör).[47]

2.1.7 Tedavi

KHDAK inde tedavi tanı anındaki evreye göre planlanmalıdır. Erken evre (Evre 1-2) tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. KHDAK'li olguların yaklaşık %50'si metastatik (evre 4), %20-40'ı lokal ileri evrede (Evre 3A ve 3B) teşhis edilirler.[47] Evre 3A hastaların 1/3 potansiyel olarak rezeke edilebilir hastalıktır.[48] Neoadjuvan kemoterapi ile patolojik evrenin azaltılması rezektabilite ve ortanca sağkalım üzerine olumlu etkileri saptanmıştır.

Opere edilemeyen evre 3 hastalar, küratif amaçlı radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Bu grup hastada uzun süreli sağkalım oranı düşüktür. Radyoterapiye kemoterapinin eklenmesinin klinik yararı da gösterilmiştir.[47,48]

2.1.7.1 Kemoterapi

Metastatik evre KHDAK'li hastalarda, 1990 yılına kadar hiçbir tek ajan ve kombine tedavinin sağkalımı ya da hayat kalitesini artırdığı gösterilememiştir. 1990'lı yılların başında yapılan metaanalizde sisplatin içeren kombinasyon tedavilerinin ortanca sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı hafif bir artış sağladığı gösterilmiştir.[50,51] Kemoterapi ile iyi destek tedavisini karşılaştıran ve kemoterapinin sağkalım avantajını gösteren çalışmalarda hastaların ECOG PS $\leq$ 2 olan grupta olduğu saptanmıştır. Genel olarak performansı uygun olan grupta sisplatin içeren 2'li tedavi kombinasyonları önerilmektedir.[48,49]

2.1.7.2 KHDAK Platin Tabanlı Kemoterapi

Sisplatin, KHDAK tedavisinde gerek tek ajan ve gerekse kombine tedavilerin parçası olarak kullanılagelen temel ilaçtır. Sisplatin içeren ve içermeyen kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında, sağkalım ve yanıt oranları sisplatin içeren grupta üstün bulunmuştur.[51,52] Karboplatin içeren ve içermeyen kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında sağkalımda anlamlı artış saptanmamıştır. Sisplatin alan hastalarda yanıtın karboplatine göre daha iyi olduğu ancak bunun sağkalıma etkisinin ihmal edilebilir olduğu öngörülmektedir.

Çok sayıda randomize çalışma ve karşılaştırma yapılsada hiçbir platin tabanlı kemoterapi rejiminin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir.[50,53] Schiller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Sisplatin+paklitaksel, sisplatin+dositaksel, sisplatin+gemstabin, Karboplatin+paklitaksel tedavileri karşılaştırılmış ve tedavi gruplarının birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Tedavilere genel yanıt %19 ve ortanca sağkalım 7.9 ay olarak saptanmıştır.[53]

Birçok tedavi protokolü 3 haftalık peryodlar halinde verilmekle birlikte haftalık düşük doz ve bölünmüş doz uygulamanın tedavi toksisitesini azaltabileceği de düşünülmektedir.

2.1.7.3 Siplatine bağlı Nefrotoksisite

Sisplatin (cis-dichlorodiammineplatinum II) platin kompleksi içeren, geniş spektrumlu ve faz spesifik olmayan platin türevi organik bir kemoterapötik ajandır. Santraldeki platin atomunun *cis* pozisyonunda klor ve amonyum molekülü bulunmaktadır.[54,55] Akciğer, testis, over, mesane, baş ve boyun kanserleri gibi çeşitli solid kanser tedavilerinde kullanılmaktadır. Sisplatin, pürinlerin N7 pozisyonu ile kolayca reaksiyona girer. Terapötik etkisini DNA çift zincirler arasında ve zincir içinde çapraz bağlar yaparak gösterir

Nefrotoksisite, sisplatin tedavisinin en sık ve doz sınırlayıcı yan etkisidir.[56] Sisplatinin böbrekteki toksisitesi, özellikle dış medullada bulunan ve proksimal tübülüslerin düz kesiminin (pars recta) son kısmını oluşturan S3 segmentinde görülmektedir.[56] Oluşan tübüler hasar; histolojik olarak hücre nekrozu, mikrovili

kaybı, lizozomlarda sayı ve şekil değişiklikleri ve mitokondrial vakuolizasyon ile ilişkilidir.[57] Etkilenen hastalarda sıklıkla non-oligürik akut böbrek yetmezliği gelişir. Ayrıca izosteinüri, hipomagnezemi ve hipokalsemi görülebilir.[55,56]

Sisplatin ise oldukça güçlü bir tübüler toksindir ve özellikle düşük klor içerikli ortamlarda toksisitesi daha belirgindir. Düşük klor içerikli ortamda sisplatinin *cis* pozisyonundaki klor molekülleri su ile yer değiştirmektedir. Böylece hücre içine geçiş kolay olmaktadır.[58]

Sisplatinin hücreye alınması başlıca aktif transport aracılığıyla olmaktadır. Bununla birlikte pasif difüzyonun da katkısı vardır.[59] Sisplatinin atılımı başlıca glomerüler filtrasyon ile olur. Az bir kısmı ise sekresyon ile atılırken, tübüler reabsorbsiyonu yoktur. Sisplatin böbrekten atıldığı için böbrekte diğer organlardan daha fazla birikmektedir. Hatta proksimal tübül hücre konsantrasyonu serum konsantrasyonunun beş katına ulaşabilmektedir.[60] Böbrek dokusunda biriken bu aşırı sisplatin nefrotoksisiteye neden olmaktadır. Sisplatin proksimal tübülun S3 segmentinde en fazla oranda birikmektedir. Bunu sırasıyla distal toplayıcı tübül ve proksimal tübülün S1 segmenti izlemektedir.[61]

Sisplatinin hücre içine transportunda başlıca sorumlu mekanizmalar organlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Organik katyon transporter–2 (OKT–2) sisplatinin hücre içine geçişinde önemli bir organik transport mekanizmasıdır. Bu transport mekanizması elektriksel, voltaj bağımlı, çift yönlü, pH ve sodyumdan bağımsız bir mekanizmadır.[62] OKT'nin 3 tipi vardır. OKT–1 karaciğerde, OKT–2 böbrekte ve OKT–3 plasentada bulunur. OKT–1 sisplatin transportu yapmaz ve bu durum sisplatinin organa spesifik toksisitesini izah edebilir. Diğer sisplatin analogları karboplatin ve oksaliplatin OKT–2 ile taşınmaz ve bu da bu ajanların daha az nefrotoksik olmasını izah edebilir.[62] OKT–2 için sisplatinin kompetetif antagonisti olan simetidinin sisplatine bağlı proksimal tübül hücre apopitozunu azalttığı da gösterilmiştir.

2.1.7.4 Siplatine bağlı Serum Elektrolit Bozukluğu

Sisplatine bağlı nefrotoksisite, başlıca glomerül, proksimal ve distal tübül hasarı sonucu oluşur ve dozla ilişkili olup, kümülatifdir.

Glomerüler hasar, glomerül filitrasyon hızında azalma, serum kreatinin düzeyinde yükselme ve kreatinin klirensinde azalmaya neden olur. Tübüler hasar, elektrolit reabsorbsiyonunun azalmasına bağlı olarak idrarla amino asit, magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca) ve Potasyum (K), Sodyum (Na) ve Bikarbonat (HCO3) kaybına neden olur. Sisplatin kullanımına bağlı olarak hipomagnesemi, hipokalsemi ve hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları beklenebilir.

Sisplatinin bu etkisi temel olarak 2 fazda gerçekleşir.

1- 1.faz sisplatin alımından sonraki 24–48 saati içerir. İdrar osmolaritesi azalır ve GFR değişmez.

2- 2. Faz sisplatin alımını takiben 72–96 saatlerde olur. GFR' de azalma olur. Medüller tonisite ve NaCl transportu bozulur. Na, K, Ca, Mg atılımı artar

2.1.7.5 Siplatine bağlı Hipomagnezemi ve Hipokalsemi

Magnezyum 2. büyük hücre içi elementtir ve 300'e yakın enzimin kofaktörüdür. Hücrede enerji üretimi membran stabilizasyonu, DNA replikasyon ve transkripsiyonunda rol alır. Toplam vücut magnezyumu 25 gr kadardır. Kemik yumuşak doku ve iskelet kasında ağrılıklı olarak depolanır. Serum Magnesyum konsantrasyonu 1,8–2,7 mg/dL'dir. Magnezyumun yaklaşık %1 hücre dışı ve bunun % 61 iyonize haldedir. İyonize magnezyum aktiftir ve glomeruler membrandan geçer. Magnezyum regülasyonu böbrekler tarafından sağlanır. Sisplatine bağlı gelişen tübüler nekroz magnezyum dengesini etkiler.[7]

Yapılmış bir çalışmada 50 mg/m^2, 4 haftalık peryodlarda sisplatin kullanan hastalarda 1.kürde %41, 6. kürde %100 hipomagnezemi gelişmiştir.[64] Prospektif olarak 17 hastalık başka bir çalışmada ise, yine 50 mg/m^2 sisplatin 13 kür kullanımı sonrası %88 hastada hipomagnezemi saptanmıştır. Yine bu çalışmada hipokalsemi sıklığı %5,8 olarak saptanmıştır.[65]

Sisplatin, renal tübüler hasara bağlı olarak kalsiyum reabsorbsiyonunu bozarak hipokalsemiye neden olabilir. Hormonal faktörler bu durumun düzelmemesinde etkili olabilir. Burada da hipomagnezemi temel problemdir. Hipomagnezemiye bağlı olarak PTH sekresyonu azalır. Hipomagnezemi, PTH'ya doku cevabını azaltır.

Düşük serum Mg düzeylerinde, kemik dokudan kalsiyum serbestleşmesi azalır. Serum Mg düzeyi, renal Ca absorbsiyonu üzerine etkilidir.

2.1.7.6 Hipokalsemi ve hipomagnezemiye bağlı klinik semptom ve bulgular

Hipokalsemiye bağlı letarji, psikiyatrik değişiklikler (Depresyon, psikoz, demans, konvülsiyon), ağız çevresinde ve parmak uçlarında parestezi, refleks artışı, kas krampları, larengeal stridor, tetani, halsizlik gibi semptomlar gelişebilir. Yine, hipokalsemiye bağlı olarak, Chvostek belirtisi ve Trausseau belirtisi gibi bulgular ve EKG'de aritmi ve uzamış QT aralığı meydana gelebilir.

Hipomagnezemiye bağlı olarak iştahsızlık, bulantı, kusma, konvülsiyon, refleks artışı, tetani, parestezi, halsizlik semptomlar gelişebilir. Hipomagnezemiye bağlı Chvostek belirtisi ve Trausseau belirtisi gibi fizik muayene bulguları ve EKG'de aritmi ve uzamış QT aralığı meydana gelebilir.[63]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2008-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim dalında tanı almış veya takip edilmekte olan lokal ileri evre (Evre IIIB) ve metastatik(Evre IV) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli 29 hasta alınmıştır. Hastalar kemoterapi aldıkları süre içinde klinik açıdan ve laboratuar değerleri açısından prospektif olarak gözlenmiştir. Çalışma için Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 154-4902(Ek 1) sayılı izin alınmış ve Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.1. HASTALAR

Çalışmaya sitolojik veya histopatolojik olarak KHDAK'tanısı almış, lokal ileri(Evre IIIB) veya metastatik hastalığı(Evre IV) olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

a. 18–75 yaşları arasında olmak
b. Tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarının (serum üre ve kreatinin düzeyi) normal sınırlar içinde olması
c. Önceden herhangi bir kemoterapi ve/veya Radyoterapi almamış olunması
d. Elektolit dengesizliğine neden olabilecek gastroentestinal, renal, endokrin veya kardiyopulmoner bir hastalığın olmaması ve yine elektrolit düzensizliğine yol açabilen kemik metastazının olmaması
e. Elektrolit dengesizliğine yol açabilecek ilaç kullanımı (diüretik, bisfosfonat, lityum, antiasit) olmaması
f. ECOG (Eastern Cooperative oncology group) performans durumu ≤ 2 olması
g. Bilinen başka bir malignitesinin olmaması

3.1.2 Hastalara Uygulanan Tedavi Planı

Çalışmaya alınan hastalara yeterli hidrasyonla birlikte, Sisplatin 35 mg/m^2, 1.ve 8. günler, gemsitabin 1000 mg/m^2, 1. ve 8. günler 21 günde bir olacak şekilde verildi. Kemoterapötiklerin yanında deksametazon 16 mg, 5-HT3 antagonisti (ondansetron 8 mg, granisetron 3 mg veya tropisetron 5 mg) uygulandı. Tedavi ile birlikte diüretik uygulanmadı. Hidrasyon dışında elektrolit replasmanı yapılmadı.

3.1.3 Hastaların Elektrolit Dengesizliği Açısından Değerlendirilmesi

Hastalardan tedavi başlangıcında ve her kemoterapi kürü sonrası (bir sonraki tedavi kürünün öncesinde) rutin biyokimyasal tetkikler içinde serum Na, K, Ca , Mg ve albumin düzeylerinin bakılması planlandı. Hastaların saptanan elektrolit düzeyleri (Ca) albumin düzeyine göre düzeltildi. Elektrolit dengesiziliğinin kliniğe yansımasını tesbit etmek için hastalara her tedavi kürü sonrası(bir sonraki tedavi kürünün öncesinde) semptomlara yönelik anket ve gelişebilecek klinik bulguları saptamak için fizik muayene yapılması planlanmıştır. Saptanan klinik semptom ve fizik muayene bulguları ile hastalarda başlangıç (bazal) elektrolit düzeyine göre ilerleyen tedavi kürlerinde olan yüzde değişim ile ilişkisine bakılmıştır.

3.1.3.1 Elektrolit Dengesizliğine bağlı Gelişebilecek Semptomları Değerlendirmeye Yönelik Anket

Elektrolit imbalansı saptandığında klinik önemini belirlemek için, olası semptomlara yönelik anket yapıldı. (Ek 2) Yeni çıkan elektrolit dengesizliği ile birlikte gelişen semptom bu dengesizliğe bağlandı.

3.2 HASTALARDA TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar her kürde subjektif yanıt açısından semptoma yönelik sorgulandı. Her 2 - 3 kür de bir, tedavi etkinliğini objektif olarak değerlendirmek için hastalığın bulunduğu anatomik bölgeye yönelik bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapıldı.

Tedaviye yanıt değerlendirmesi WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterlerine göre yapıldı. [66]

Tablo 3.1 Objektif yanıt değerlendirilmesi (WHO'ya göre)

Tam Remisyon:	Tedavi sonrasında hastalığın klinik olarak saptanmaması
Kısmi Remisyon	Tedavi sonrasında hastalığın boyutunda %50 den fazla küçülme ve yeni bir alanda tümör saptanmaması
Progresyon	Tedavi sonrasında var olan Tümör boyutunda %25 den fazla büyüme veya yeni bir alanda tümör saptanması
Minimal Remisyon:	Minimal Remisyon kısmi remisyona benzerdir fakat Tümör boyutunda küçülme %50 den azdır.
Stabil hastalık:	ölçülen tümör boyutunda anlamlı değişiklik saptanmamsı.(yukarıdaki kriterlerin dışında kalanlar)

3.3. TEDAVİYE BAĞLI YAN ETKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedaviye bağlı hematolojik toksisite düzeyi değerlendirilmesi için her tedavi kürü öncesi tam kan sayımı (20 parametre) yapıldı. Diğer organ ve sistemlere yönelik değerlendirme National Cancer Institute's "Common terminology Criteria for Advers Event' Version 3.0'a göre yapıldı.[66]

3.4. KAN ÖRNEKLERİ

Her hastadan başlangıçta ve her kemoterapi kürü öncesi tam kan sayımı (20 parametre) için bir adet EDTA (Ethylenediamine tetra acetate)'lı tüpe 5 ml ve böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeylerini saptamak için bir adet kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne 5 ml kan periferik kan numunesi alınmış ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Labaratuvarında ilgili testler çalışılmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (version -11.5) istatistik paket yazılımı kullanılmıştır. Hastaların ilerleyen tedavi kürlerindeki elektrolit düzeylerindeki değişimin değerlendirilmesinde çoklu değişkenlerin varyans analizi yöntemi kullanılmıştır. Hastalarda yapılan ankette saptanan parestezi, kramp ve halsizlik semptomları değerlendirilmiştir (ankette sorgulanan diğer semptomlar saptanmadı veya istatistiksel değerlendirme yapılabilecek oranda değildi). Hastalar, serum magnezyum düzeyi için, başlangıç değere göre her tedavi kürü için %15 ve üzeri azalma olanlar ve olmayanlar, kalsiyum için %10 ve üzeri azalma olanlar ve olmayanlar, potasyum için %15 ve üzeri azalma olanlar ve olmayanlar, kreatinin için %15 artma olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılmıştır. Sonradan yapılan bu gruplandırmada, elektrolit bozukluklarının derecesi düşük olmasından dolayı, istatistiksel değerlendirmenin yapılabilmesi amaçlanmıştır. Parestezi, kramp ve halsizlik semptomları ile elektrolitlerin başlangıç (bazal) düzeyine göre yüzde değişimi ile ilişkisini değerlendirmede *Fisher's exact test* kullanılmıştır. Sağkalım hesaplanmasında Kaplan-Mayer metodu kullanılmıştır. $P<0,05$ ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı konulan ve platinli kombine kemoterapiler içeren tedavi planlanan 29 hasta alındı. Dört hastanın renal fonksiyon bozukluğu olma riskinin yüksek olması nedeniyle karboplatinli tedavi aldığı için, çalışma dışında bırakıldı. Sisplatin 35 mg/m^2 ve Gemstabin 1000 mg/m^2 21 günde bir 1 ve 8.gün kemoterapisi planlanmış olan ileri evre KHDAK olan 25 hasta alındı. Bu hastalar toplam 89 kemoterapi kürü almıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, evre, hücre tipi, performans durumu ve uygulanan tedavi kürü sayısı Tablo 4.1 de gösterilmiştir. Hastaların demografik incelemesinde 4'ü (%16) kadın, 21'i (%84) erkekti. Hastaların median yaşı 58 (yaş aralığı, 40–75) olarak saptandı. Hücre tipi değerlendirildiğinde, yassı hücreli kanser 11 (% 44), adenokanser 14 (% 56) hastada saptandı. Hastaların 10 (%40) u evre IIIB, 15 (%60) i evre IV hastalığa sahipti. Ondokuz (% 76) hastanın PS'u (ECOG) 0-1 iken, 6 (% 24) hastanın PS'u (ECOG) 2 idi.

Tablo 4.1. Hasta grubuna ait yaş, cinsiyet, evre, hücre tipi, performans durumu ve uygulanan tedavi kürü sayısı

Özellikler	**Hasta sayısı (N=25)**	**%**
Yaş Ortalama (medyan): Aralık:	 58 40-75	
Cinsiyet K: E:	 4 21	 %16 %84
Performans durumu (ECOG) 0-1: 2:	 19 6	 %76 %24
Evre 3B : 4 :	 10 15	 %40 %60
Histoloji: Y.H Ca: Adeno:	 11 14	 %44 %56
Kür sayısı Ortalama(medyan): Aralık:	 3 2-6	

4.2. Serum Mg Düzeyi Değişiklikleri ve Klinik Semptomlarla İlişkisi

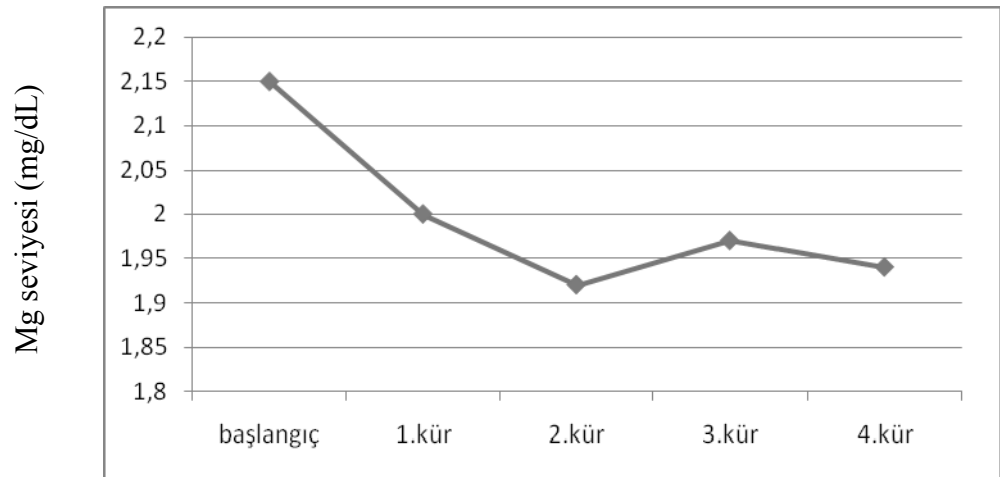
Hastaların ilk kemoterapi öncesi (bazal) ve sonraki kemoterapi kürleri öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen serum Mg düzeyi Tablo 4.2 de belirtilmiştir.

Tablo 4.2 Hastaların kemoterapi başlangıcında ve her kemoterapi kürü öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen serum Mg düzeyi (p:0,157)

Kür sayısı	Mg değeri ortalama ±standart sapma (mg/dL)
Mg0	2,15 ±0,15
Mg1	2,0±0,18
Mg2	1,92±0,14
Mg3	1,97±0,24
Mg4	1,94±0,31

Mg0: başlangıç (bazal) Mg düzeyi, Mg1: 1.kür sonrası Mg düzeyi, Mg2: 2.kür sonrası Mg düzeyi, Mg3: 3.kür sonrası Mg düzeyi , Mg 4 : 4.kür sonrası Mg düzeyi

Mg düzeylerindeki kemoterapi uygulaması ile birlikte olan değişim başlangıçtaki değer ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. **(P değeri: 0,157)**



Şekil 4.1 Mg düzeylerinin (mg/dL) ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi

Başlangıçdaki değerine göre, **Mg düzeyinde** %15 ve üzerinde azalma saptananlar [(1.kür sonrası 4 hastada (%16), 2.kür sonrası 5 hastada (%20), 3.kür sonrası 10 hastada (%40)] ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında klinik olarak tanımlanmış parestezi, kramp ve halsizlik semptomları ile anlamlı bir ilişki

görülmedi [kürlere göre parestezi, kas krampı ve halsizlik için p değerleri sırası ile **(1.kür için p:0,31;- ; 0,10, 2.kür için p:0,36; 0,80; 0,54, 3.kür için p:0,19; 0,54; 0,48)].**

Yine, başlangıçtaki değerine göre, **Mg düzeyinde** %15 azalma olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, tedaviye yanıt ve genel sağkalım oranları bakımından, anlamlı fark saptanmadı **(p: 0,86).**

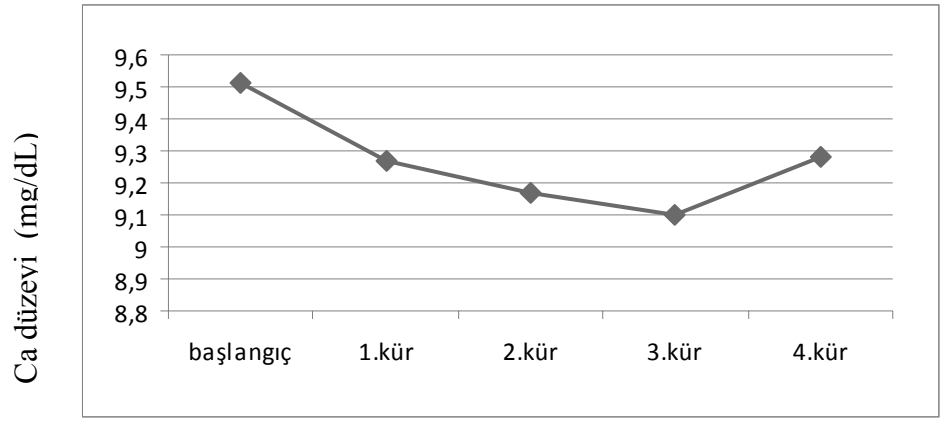
4.3. SERUM Ca DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİ ve KLİNİK SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ

Hastaların başlangıçta (bazal) ve sonraki kemoterapi kürleri öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen serum Ca düzeyi Tablo 4.3 de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Serum Ca düzeylerinin (mg/dL) ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi

Kür sayısı	Ca değeri ortalama ± standart sapma Mg/dL
Ca0	9,51±0,43
Ca1	9,27±0,39
Ca2	9,17±0,26
Ca3	9,10±0,50
Ca4	9,28±0,50

Ca0: başlangıç Ca düzeyi, Ca1: 1.kür sonrası Ca düzeyi, Ca2: 2.kür sonrası Ca düzeyi, Ca3: 3.kür sonrası Ca düzeyi, Ca 4 : 4.kür sonrası Ca düzeyi



Şekil 4.2 Serum Ca düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi

Başlangıç (bazal) serum **Ca** düzeylerinin, ilerleyen kemoterapi kürleri sonrasındaki düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı **(p: 0,130).** Başlangıç değerine göre, serum **Ca düzeyinde** %10 ve üzerinde azalma saptananlar (1.kür 2 hasta %8, 2.kür 1 hasta % 4, 3.kür 3 hasta %12) ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında klinik olarak tanımlanmış parestezi, kramp ve halsizlik semptomları ile anlamlı bir ilişki saptanmadı [kürlere göre, parestezi, kas krampı ve halsizlik için P değerleri sırası ile **(1.kür için p:0,83; - ;0,65, 2.kür için p:0,92; 0,96; 0,52, 3.kür için p:0,74; 0,86; 0,57)].**

Başlangıçtaki değerine göre, **Ca düzeyinde** %10 ve üzeri azalma olanlar ile olmayanlar tedaviye yanıt ve genel sağkalım oranları açısından, olgu sayısı az olmasından dolayı kıyaslama yapılamadı. Ancak, bu grupta ortanca sağkalım 7 ay bulundu.

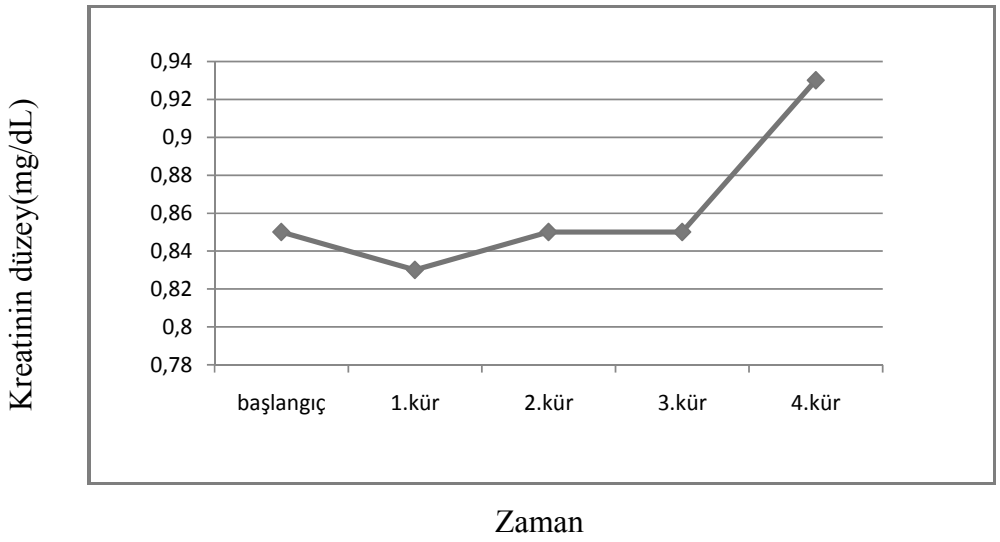
4.4. SERUM KREATİNİN DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Hastaların kemoterapi başlangıcında ve her kemoterapi kürü öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen serum kreatinin düzeyi Tablo 4.4 de belirtilmiştir.

Tablo 4.4 Serum Kreatinin düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi

Kür sayısı	Kr değeri ortalama± standart sapma Mg/dl
Kr0	0,85±0,25
Kr1	0,83±0,16
Kr2	0,85±0,17
Kr3	0,85±0,17
Kr4	0,93±0,16

Kr0: başlangıç kreatinin düzeyi, Kr1: 1.kür sonrası kreatinin düzeyi, Kr2: 2.kür sonrası kratinin düzeyi, Kr3: 3.kür sonrası kreatinin düzeyi , Kr 4 : 4.kür sonrası kreatinin düzeyi



Şekil 4.3 Kreatinin düzeylerinin (mg/dL) ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi

Başlangıç (bazal) düzeylerine göre, serum **kreatinin düzeyinde** %15 ve üzeri artış saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldığında [(1.kür sonrası 6 hasta (%24), 2.kür sonrası 5 hasta (%20), 3 kür sonrası 10 hasta (%40)], tedaviye yanıt ve genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

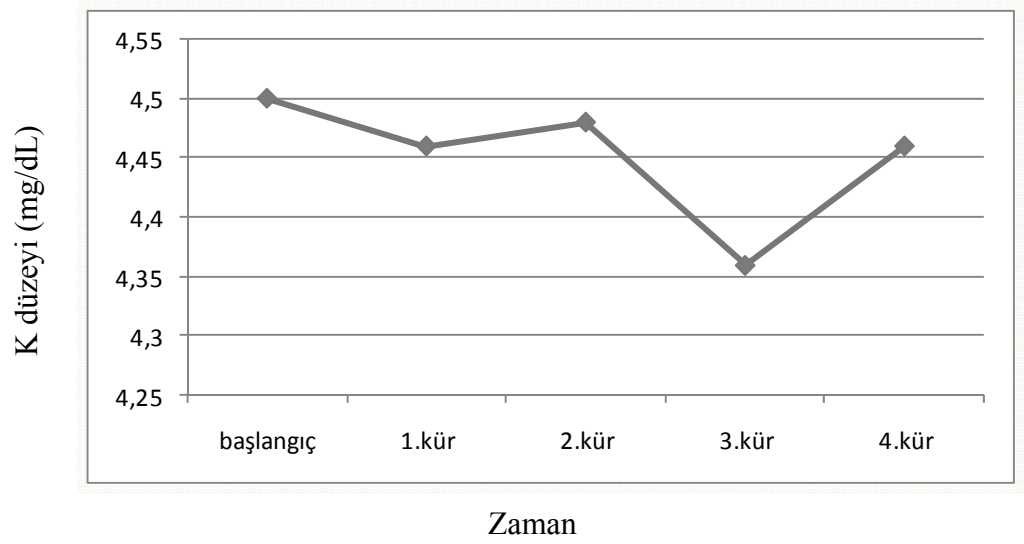
4.5. Serum K Düzeyi Değişiklikleri ve Klinik Semptomlarla İlişkisi

Hastaların kemoterapi başlangıcında ve her kemoterapi kürü öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen K düzeyi Tablo 4.2 de belirtilmiştir.

Tablo 4.5 Hastaların kemoterapi başlangıcında ve her kemoterapi kürü öncesinde alınan kan örneklerinden elde edilen serum K düzeyleri (mg/dL)

Kür sayısı	K değeri ortalama ± standart sapma (Mg/dL)
K0	4,50 ±0,22
K1	4,46±0,25
K2	4.48±0,32
K3	4,36±0,30
K4	4,46±0,17

K0: başlangıç(bazal) K düzeyi, K1: 1.kür sonrası K düzeyi, K2: 2.kür sonrası K düzeyi, K3: 3.kür sonrası K düzeyi , K4 : 4.kür sonrası K düzeyi



Şekil 4.4 Serum K düzeylerinin ilerleyen tedavi kürlerindeki değişimi

Başlangıç (Bazal) **serum K** düzeyleri ile kemoterapi kürleri sonrasındaki ortaya çıkan değişiklikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı **(P değeri: 0,979).**

Başlangıç değerine göre, serum **K düzeyinde** %15 ve üzerinde azalma saptananlar [(1.kür sonrası 1 hasta (%4) , 2.kür sonrası 2 hasta (% 8), 3.kür sonrası 3 hasta (%12)] ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında klinik olarak tanımlanmış parestezi, kramp ve halsizlik semptomları ile anlamlı bir ilişki saptanmadı [kürlere göre, parestezi, kas krampı ve halsizlik için P değerleri sırası ile **(1.kür için p:0,91; - ; 0,40; 2.kür için p:0,83; 0,91; 0,23; 3.kür için p:0,27; 0,85; 0,61)**].

Başlangıçtaki değerine göre, **K düzeyinde** %15 ve üzeri azalma olanlar ile olmayanlar arasında, tedaviye yanıt ve genel sağkalım oranları açısından, (olgu sayısı az olmasından dolayı) kıyaslama yapılamadı. Ancak, bu grupta ortanca sağkalım 10 ay bulundu.

4.6. TEDAVİ TOKSİSİTESİ

4.6.1 Serum Elektrolit Değişiklikleri

Hastalarda kemoterapi uygulaması ile birlikte gelişen yan etkiler değerlendirildiğinde, (National Cancer Institute's "Common terminology Criteria for

Advers Event') Version 3.0 'e göre, serum elektrolit bozuklukları Tablo 4.6 da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Hastalarda görülen elektrolit bozukluk düzeyleri (N:25)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3 ve 4
Hipomagnezemi, n (%)	18 (72)	6 (24)	1 (4)	-
Hipokalsemi, n (%)	19 (76)	5 (20)	1 (4)	-
Hipokalemi, n (%)	24 (96)	1 (4)	-	-
Nefrotoksisite, n (%)	23 (92)	2 (8)	-	-

4.6.2 Diğer (elektrolit dışı) Yan Etkiler

Gelişen diğer yan etkiler (National Cancer Institute's "Common terminology Criteria for Advers Event' Version 3.0 'e göre) değerlendirildiğinde, hastalarda saptanan anemi, nötropeni, trombositopeni, mukozit, bulantı ve kusma sıklıkları tablo 4.7 de gösterilmiştir.

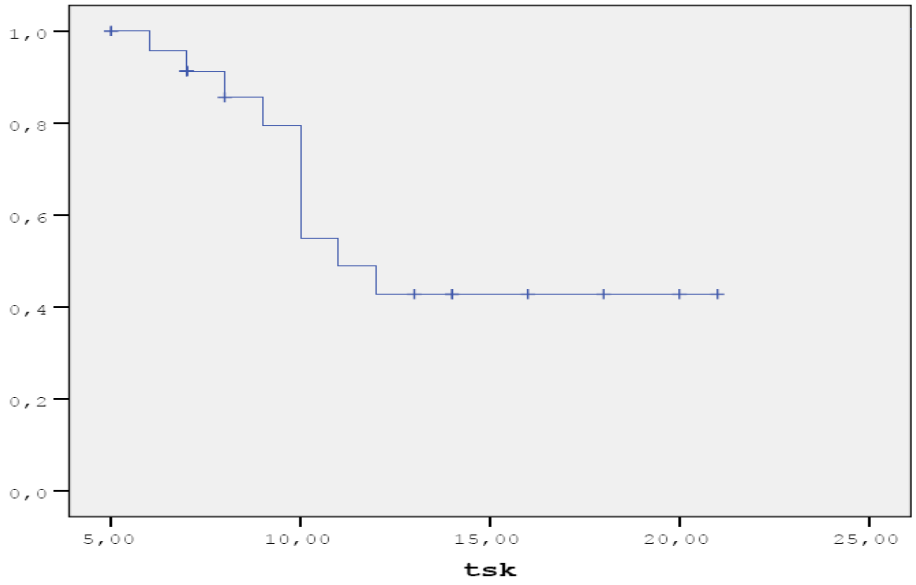
Tablo 4.7 Hastalarda gelişen diğer yan etkiler ve yüzde değerleri (N:25)

	Grade 0	Grade 1	Grade2	Grade 3 ve 4
Anemi, n (%)	7 (28)	16 (64)	2 (8)	-
Nötropeni, n (%)	13 (52)	6 (24)	6 (24)	-
Trombositopeni, n (%)	22 (88)	1 (4)	2 (8)	-
Mukozit, n (%)	22 (88)	3 (12)	-	-
Bulantı, n (%)	11 (44)	10 (40)	2 (8)	2 (8)
Kusma, n (%)	12 (48)	9 (36)	2 (8)	2 (8)

4.7. TEDAVİ ETKİNLİĞİ (WHO'YA GÖRE)

Tedavi protokolünün etkinliği ve yanıt oranları değerlendirildiğinde (WHO yanıt kriterlerine göre[66]); 7 hastada (%28) parsiyel yanıt, 3 hastada (%12) minimal yanıt, 11 hastada (%44) ise stabil yanıt saptanırken, 4 hastada (%16) hastalık

progresyonu görüldü. Hiçbir hastada tam cevap alınmadı. Hücre tipi, evre ve toplamdaki yanıt oranları ve yüzde değerleri tablo 4.8 de gösterilmiştir.



Tsk: toplam sağkalım

Şekil 4.3. Kaplan Mayer sağkalım eğrisi

Tablo 4.8 Kanser hücre tipine, evresine göre tedaviye yanıt oranları (N:25)

	Parsiyel yanıt	Minimal yanıt	Stabil hastalık	Progresyon
Tüm hastalar, n (%)	7 (28)	3 (12)	11 (44)	4 (16)
Yassı hücreli, n (%)	1 (4)	1 (4)	7 (28)	2 (8)
Adenokanser, n (%)	6 (24)	2 (8)	4 (16)	2 (8)
Evre 3B, n (%)	3 (12)	1 (4)	4 (16)	2 (8)
Evre 4, n (%)	4 (16)	2 (8)	7 (28)	2 (8)

Hasta grubunda, ortanca toplam sağkalım 10 ay (aralık, 5-21 ay) iken, ortanca progresyonsuz sağkalım ise 7 ay (aralık, 5-14 ay) olarak bulundu. Bir yıllık toplam sağkalım oranı % 60 olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, bölünmüş doz sisplatin içeren (sisplatin 35 mg/m2 ve gemstabin 1000 mg/m^2 1. ve 8. günlerde) kemoterapi tedavisi alan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda, tedavi sırasında gelişen elektrolit dengesizlikleri ve bunun klinik önemini değerlendirdik. Literatürde, KHDAK hastalarda yapılmış böyle bir çalışmanın olmaması da, çalışmamızın ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda 7 hastada (%28) hipomagnesemi ve 6 hastada (%24) hipokalsemi saptadık. Kemoterapi kür sayısı arttıkça serum magnezyum düzeylerinde bir azalma saptanmasına rağmen, bu azalma anlamlı değildi (p:0,157). Ayrıca, 3. kür sonrasında yapılan değerlendirmede, bazal seviyelerine göre, hastaların % 40'ında, serum magnesyum düzeylerinde %15 ve üzerinde bir azalma, %12'sinde serum kalsiyum düzeylerinde %10 ve üzerinde bir azalma, ve %12'de serum potasyum düzeylerinde % 15 ve üzerinde bir azalma görülmesine rağmen, bu elektrolit bozukluklarının klinik anlamı (semptom ve fizik muayene bulguları ile) gösterilememiştir.

Çalışmamıza benzer amaçla, Schilsky ve arkadaşları, her kürde 70mg/m^2 dozda sisplatin, toplam 4 kür tedavi verilmiş 29 germ hücre tümörlü hastaların %52'sinde hipomagnesemi saptamış[71] olmalarına rağmen bunun klinik anlamı değerlendirilmemiştir. Başka bir araştırmada, 50 mg/m^2 dozda sisplatin uygulanan değişik maligniteli 66 hastada hipomagnesemi gelişme sıklığını, 1.kür sonunda %41, 6.kür sonrasında ise %100 olarak rapor edilmiş[64] olmakla beraber bu bozukluğun klinik önemi araştırılmamıştır. Stewart ve arkadaşları, değişik kanserli 17 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, her kürde 50 mg/m^2 dozda sisplatinin 13 kür uygulandığında, hipomagnesemi ve hipokalsemi sıklıklarını, sırasıyla %88 ve %5,8 olarak rapor etmişler[65]. Farklı maligniteli 22 çocukta yapılan retrospektif bir değerlendirmede, ortanca 500 mg/m^2 kümülatif dozda sisplatin sonrasında %45 oranında hipomagnesemi saptanmıştır[72]. Bizim çalışmamızda %28 olan hipomagnesemi sıklığımız diğer çalışmalara göre çok düşük görünmektedir. Bu durumun birkaç nedeni olabilir. Birincisi, bizim çalışmamızda sisplatini tek ve

yüksek dozda (50-100mg/m^2) değil bölünmüş dozlarda (35 mg/m^2/gün, 1. ve 8. günler) verilmesi, ikincisi uygulanan ortanca kemoterapi kür sayısının daha az (3 kür) olması, ve üçüncüsü ise olgu sayısının az olması olarak gösterilebilir.

Çalışmamızda, literatürden farklı olarak bölünmüş dozda sisplatin uygulanmasını içermesi ve elektrolit bozuklukları sıklığının daha az saptanması ve klinik bulgularla ilişkisinin olmadığının saptanması yanında, bazı sınırlayıcı yönleri de bulunmaktadır. Bu kısıtlayıcı yönler arasında, hasta sayımızın az olması ve hastaların elektrolit dengesizliği ve buna bağlı klinik semptom ve bulgular açısından yapılan değerlendirmelerin sadece her tedavi kürü öncesinde (21 günde bir) yapılması ve daha sık aralıklarla değerlendirilememesi bulunmaktadır. Elektrokardiografik incelemeyi de içeren değerlendirme, daha sık aralıklarla yapılabilseydi, daha sık elektrolit düzensizlikleri saptanabilirdi.

Çalışmamızdaki ikincil amacımız tedavi etkinliği ve yan etkiyi değerlendirmekti. Sisplatin gemsitabin kombinasyonu ileri evre akciğer kanseri tedavisinde etkin bir kombinasyon kemoterapisidir. Genellikle, bu tedavi rejiminde sisplatin dozu, 50-100 mg/m^2/gün, 21 veya 28 günde bir olarak uygulanmakta olup, tedaviye yanıt %30-54 ve ortanca genel sağkalım 9-10 ay kadardır. Tedaviye bağlı, grade 3-4 nötropeni %36-58 ve grade 3-4 bulantı-kusma %28-34 oranında görülmektedir[73-75]. Bizim çalışmamızda, kısmi remisyon oranı %28, minimal remisyon oranı %12 ve ortanca genel sağkalım 10 ay olup, literatürle benzerdir. Çalışmamızda, grade 3-4 myelotoksisite saptanmadı. Myelotoksisite en fazla grade 2 düzeyinde kaldığını gördük. Grade 3-4 bulantı kusmayı ise %8 oranında saptandık. Literatüre kıyasla, yan etkilerimiz daha az gibi görünmektedir. Bunun bölünmüş dozda sisplatin uygulamasına bağlı olabilir.

Literatürde, ileri evre KHDAK'nde bölünmüş dozda sisplatin kullanılan çalışmalar mevcut olup, elektrolit bozuklukları değerlendirilmemiştir. Bunlardan, Hussain S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (sisplatin 35mg/m^2/gün, gemsitabin 1250 mg/m^2/gün 1. ve 8. günlerde), toplam yanıt %43 ve ortanca genel sağkalım 12,5 ay olup, grade 3-4 myelotoksisite %40, grade 3-4 bulantı-kusma %8 olarak saptanmıştır[69]. Yine, aynı doz ve şemada yapılmış başka bir faz II çalışmada, toplam yanıt %51 ve genel sağkalım 13.1 ay bulunmuş, grade 3-4 myelotoksisite %17 grade

3-4 bulantı kusma %2 olarak saptanmıştır[68]. Bizim çalışmamızdaki myelotoksisitenin daha az olması gemsitabin dozunun daha az olmasıyla açıklanabilir.

Ülkemizde, 28 hastalık ileri evre KHDAK'li hastalarda yapılmış olan retrospektif bir değerlendirmede, (sisplatin 35mg/m^2/gün, gemsitabin 800mg/m^2/gün 1. ve 8. günlerde) parsiyel remisyon oranı %22, minimal remisyon oranı %40 ve genel sağkalım 13 ay saptanmış olup, grade 3-4 nötropeni %6, grade 3-4 trombositopeni %3, grade 3-4 bulantı-kusma %10 olarak rapor edilmiştir[70]. Bu çalışmanın etkinlik, sağkalım ve toksisite sonuçlarının bizim çalışmamıza benzer olması, doz ve uygulamanın benzer olmasından kaynaklanabilir. Yine ülkemizde Malign mezotelyomalı hastalarda yapılmış bölünmüş doz sisplatin çalışmasında grade 3-4 nötropeni %3.8 ve grade 3-4 bulantı kusma %3.8 olarak bulunmuştur[67]. Ülkemizde yapılmış olan bu çalışmalardaki etki ve yan etki oranlarının bizim çalışmamızla yakın değerde olması ilaç dozlarının yakın olması ile açıklanabilir.

6. SONUÇ

Literatürde sisplatinli kemoterapilere bağlı gelişen serum elektrolit bozukluklarının klinik anlam ve önemini gösteren bir çalışma olmamasından dolayı, ileri evre KHDAK hastalarında bölünmüş doz sisplatinli kombinasyon kemoterapisine bağlı gelişebilecek serum elektrolit bozukluklarının sıklığı ve bunların klinik önemininin olup olmadığını, semptom sorgusu ve fizik muayene bulgularıyla değerlendirdik. Ayrıca, tedavinin etkinliği ve yan etkisini değerlendirmek ikincil amaçlarımız arasındaydı. Çalışmamızın sonucunda, hastalarda ilerleyen tedavi kürleri ile birlikte serum magnezyum düzeyinde, bazal değerlere göre, istatistiksel anlamı olmayan bir azalmayı saptadık. Diğer elektrolitlerden serum potasyum ve kalsiyum düzeylerinde ise, önemi değişiklik saptanmadı. Hastalarda saptanan elektrolit bozukluklarının olası klinik önemini değerlendirmek için, semptom-sorgu anketi ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirildi. Çalışmamızdaki olgu sayısının az olmasına rağmen, saptanan elektrolit bozukluklarının klinik anlamı (semptomlar ve bulgular üzerine olan etkileri) gösterilemedi. Bölünmüş doz sisplatin kullanımı ile gelişen elektrolit dengesizliğinin literatürdeki tek ve yüksek doz sisplatin çalışmalarına göre daha düşük oranda olduğu bulundu.

İkincil amaçlarımızdan, uygulanan tedavi etkinliğinin literatüre benzer, yan etkilerin ise sisplatinin tek ve yüksek dozda kullanıldığı çalışmalara göre daha az olduğu görüldü. İleri evre KHDAK hastalarında, kemoterapinin palyasyon amaçlı olduğu düşünüldüğünde, bölünmüş doz sisplatin ve gemsitabin kombinasyonunun ciddi elektrolit bozukluğuna yol açmayan, kabul edilebilir etkinlikte ve iyi tolere edilebilen bir tedavi rejimidir. Bu hipotezimizin doğrulanabilmesi için, daha çok hasta içerikli, tek-yüksek doz sisplatinli rejimlerle bölünmüş doz sisplatin uygulamalarını karşılaştıran faz III çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bayram M, Bölünmüş doz platin içeren kemoterapi tedavileri planlanmış ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda tedaviye bağlı olası elektrolit bozuklukları ve bunun klinik önemi, Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları anabilim dalı uzmanlık tezi, Ankara, 2009

Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerindendir. İleri evre KHDAK'nde platin içeren kombine kemoterapi rejimleri standart tedaviler olup, sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu en yaygın rejimlerdendir. Genellikle bu kombinasyon tedavisindeki sisplatin dozu tek günde 75-100 mg/m^2 'dir. Bu dozlarda toksisite çok sık görülmekte, bu toksisite hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmekte ve ek morbiditeye neden olarak, ilaç dozunda redüksiyonu ile veya tedavinin sonlandırılmasıyla sonuçlanabilmektedir. Bu dozlarda sisplatinin serum Mg, Ca ve K bozukluklarına yol açabilmektedir. Bu çalışmada, bölünmüş doz sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu tedavisi alan ileri evre KHDAK hastalarda, serum elektrolit bozukluk sıklığını ve bunun klinik öneminin olup olmadığını gösterilmek istendi. Ayrıca, tedavi etkinliği ve yan etkilerini de değerlendirdik.

Çalışmamıza daha önce kemoterapi almamış, kemik metastazı, renal yetmezliği, elektrolit bozukluklarına sebep olabilecek başka kronik hastalığı, bisfosfanat gibi ilaç kullanım öyküsü olmayan ve önceden kemoterapi tedavileri planlanmış ileri evre KHDAK'li hastalar bilgilendirilerek alınmıştır. Her kür öncesi rutin yapılan laboratuvar incelemeleri ve hastalara elektrolit bozukluklarının neden olabileceği semptomlara yönelik anket yapıldı. Anket sonuçları laboratuvar sonuçları ile ilişkilendirildi. Kemoterapi rejimi olarak, sisplatin 35 mg/m^2, 1. ve 8. günler, gemsitabin 1000 mg/m^2, 1. ve 8 günlerde i.v. 21 günde bir, olarak uygulaması planlanmış hastalar değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmaya alınan 29 hastadan, farklı tedavileri nedeniyle 4 hasta hariç tutulduktan sonra, 25 hasta değerlendirilmiştir. Kadın/erkek oranı 4/21, ortanca yaş: 58 (40-75) yıl, performans durumu (ECOG) 1/2: 19/6 ve uygulanan kemoterapi

sayısı toplam 89 kür; ortanca 3 kürdür (aralık: 2-6). Toksisite NCI ‘ye göre, yanıt ise WHO kriterlerine göre yapılmıştır. Yedi hastada (%28) labartuvar hipomagnezemi ve 6 hastada (%24) hipokalsemi saptandı. İlerleyen kürler ile birlikte serum magnezyum düzeyinde azalma devam etti ancak bu azalma anlamlı değildi (p=0,157). Üçüncü kür sonrasında, hastaların %40’ında serum magnezyum düzeylerinin bazal değerlere göre %15 ve üzeri azaldığı, %12’sinde serum kalsiyum düzeylerinin %10 ve üzeri azaldığı ve %12 hastada ise serum potasyum düzeylerinin % 15 ve üzeri azaldığı saptandı. Elektrolit dengesizliğine bağlı gelişebilecek klinik semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, elektrolit bozukluklarının klinik semptom ve bulgularla herhangi bir ilişkisi gösterilemedi.

Tedaviye cevapta, kısmi remisyon oranı %28, minimal remisyon oranı %12, olarak saptandı. Genel sağkalım ortanca 10 ay (aralık 5-21 ay) ve progresyonsuz sağkalım ortanca 7 ay (aralık 5-14 ay) olarak bulundu. Myelotoksiste en fazla grade 2 düzeyinde olduğu saptandı. Grade 3-4 bulantı-kusma oranı % 8 idi.

Hasta sayısı az olmakla birlikte, bölünmüş doz sisplatin ve gemsitabin tedavi kombinasyonunun ciddi elektrolit bozukluklarına yol açmadığı görülmüştür. Bu hipotezimizin doğrulanması için, prospektif, çok hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ileri evre KHDAK, bölünmüş doz sisplatin, elektrolit dengesizliği

SUMMARY

Bayram M, Incidence and clinical siginifance of electrolyte abnormalities resulting from chemotherapy in advanced non small cell lung cancer patiens receiving divided doses of cisplatin containing chemotherapy Ankara Üniversity, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

Non-small lung cancer (NSCLC) is a leading casue of mortality from cancer. Platin-containing combinations are standart regimens for advanced NSCLC and one of the most commonly used combination consists of cisplatin and gemcitabine. Cisplatin dose in this regimen is usually given as 75-100 mg/m^2 in the first day of the chemotherapy cycle. Cisplatin toxicity is commonly seen in these doses which adversely effects the life quality of the patients by additional morbidity. and sometimes dose reduction and even cessation of the chemotherapy may be required. Cisplatin in this dose range may result in serum Mg, Ca, and K level changes. This study planned to explore the effects of divided doses of cisplatin and gemcitabine combination in patients with advanced NSCLC patients serum electrolyte levels and clinical significance of these electrolyte abnormalities. The response rates and other adverse effects are also evaluated.

Chemotherapy planned advanced non-small lung cancer patients without any condition which may have effects on electrolyte levels, including bone metastasis, renal insufficiency and biphosphonate use, and accepted participation are included in the study. Informed consent is obtained after the decision on chemotherapy plan. Routine serum electrolyte level measuremets and a query about symptoms which may be related to electrolyte abnormalities are collected at baseline (before first cycle) and then before every cycle.

Total 29 patients have given informed consent for the study. Four patients received different chemotherapies and excluded from the study. Twenty-five patients who received chemotherapy combination consisting of cisplatin 35 mg/m^2, on day 1

and 8 and gemcitabine 1000 mg/m^2, on day 1and day 8, every 21 days are evaluated. Female/male ratio was 4/21 (16%/84%), medain age of the patients was 58 (40-75) years, performance statıus (ECOG 1/2) were 19/6 (76%/24%). The total number of the administered chemoterapy cycles was 89, median cycle number was 3 cycles per patient (range: 2-6). Toxicities and responses are evaluated according to NCI and WHO criteria, respectively.

There were hypomagnesemia in 7 (28%) and hypocalcemia in 6 (24%) patients in laboratory evaluation. Further decreases are seen in serum magnesium levels during futher cycles, but this decreases were not significant (p=0.157). After 3 cycles, serum magnesium levels are decreased 10% or more (compared to baseline values) in 40% of the patients. Serum calcium levels are decreased 15% or more in 12% of the patients and serum potassium levels are decreased 15% or more in 12% of the patients. There were no sypmptoms and physical examination findings attributable to electrolyte abnormalities.

Partial response and minimal response rates were 28% and 12%, respectively. Median overall survival was 10 (range: 5-21) months and median progression free survival was 7 (range: 5-14) months. No grade 3 or grade 4 mylotoxicity was seen and grade 3 or grade 4 nausea/vomiting rate was 8%.

Our findings suggest that the combination of divided doses of cisplatin and gemcitabin do not cause serious electrolyte abnormalities, although the number of the patients is low. Prospective, controlled studies with higher number of patients are needed to confirm this finding.

Keywords: Advanced non-small cell lung cancer, divided dose cisplatin, electrolyte abnormality

KAYNAKLAR

1. Ginsberg MS, MD. Epidemiology of lung cancer. Seminars in Roentgenology, 2005; 83–89

2. Toh CK. The changing epidemiology of lung cancer. Methods in Moleculer Biology 2009;472:397-411. Review.

3. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, Taylor Cancer statistics 2008: A Cancer Journal for Clinicians 2008;58;71-96;

4. Spira A Ettinger DS. Multidisciplinary Management of Lung Cancer New England Journal of medicine 2004,350: 379-392i

5. Non-small Cell Lung Cancer Collborative group. Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer: A Meta-analysis using data on individual patients fron 52 randomised clinicaltrials. Brıtısh Medical journal 1995; 311:899-909.

6. Xın Yao MD, Kessarin Panıchpısal Cisplatin Nephrotoxicity:A review The American Journal of the Medical Sciences 2007;334:115-124

7. H.Lajer and G. Daugard Cisplatin and hypomagnesemia Cancer Treatment Reviews 1999; 25: 47-58

8. Guinee DG, van Zee B and Houghton DC. Clinically silent progressive renal tubulointerstitial disease during cisplatin chemotherapy. Cancer 1993; 71: 4050–54.

10. Rinaldi M, Crino L, Scagliotti GV, et al. A three-week schedule of gemcitabine-cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer with two different cisplatin dose levels: a phase II randomized trial. Annals of Oncology 2000;11:1295-300.

11. Bretti S, Manzin E, Loddo C, et al. Gemcitabine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. Anticancer Research 2002;22: 3039-43.

12. Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, Hacking DJ. Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: effective chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology 1997;15.744-749.

13. Jung Han Kim, Dong Hun Lee, A phase II study with gemcitabine and split-dose cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2006; 54: 57—62

14. S.A. Hussaın, D.H. Palmer , A phase II clinical Trial of gemcitabine and split dose cisplatin in advanced non-small cell lung cancer in an outpatient setting Oncology Reports 20; 233-239, 2008

15. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21–49.

16. Schottenfeld D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung Cancer.2nd Ed., Philadelphia: LippincottmWilliams&Wilkins, 2000; 367-388.

17. T.C. Sağlık Bakanlığı: Türkiye kanser istatistikleri (2005) Erişim: www.kanser. saglık.gov.tr.

18. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clinic Proceedings 2008 May;83(5):584-94. Review.

19. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncology 2008 Jul;9(7):667-75.

20. Mulshine JL. Reducing Lung Cancer Risk. Chest, 1999; 116:493-496.

21. Peto R, Drby S, Deo H Smoking, smoking Cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national istatistics with two case control studies. Brıtısh Medical journal 2000;321:323-9

22. Nia PS, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Marck EV, Schil PV. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2005;47: 351–359.

23. Köktürk N, Öztürk C, Kırısoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. Solunum, 2003; 5: 139–145.

24. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility yo lung cancer: A review. Cancer and Metastasis Reviews, 1997; 16: 295–307.

25. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: anupdate of the literature. Public Health, 2003; 117: 149–156.

26. Rom WN. Asbestos related lung disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, ds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 3rd Ed.,New York: Mc Graw Hill, 1998; 877-891.

27. Smith JT, Yang G, Seril ND, Liao J, Kim S. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. Carcinogenesis, 1998; 19: 703–706.

28. The effect of vitamin E and Beta Carotene on the incidence lung cancer and other cancers in Male smokers. The Alpha Tocopherol , Beta Carotene cancer prevention study group New England Journal of medicine 1994;330:1029-35

29. Brüske-Hohlfeld I. Environmental and occupational risk factors for lung cancer. Methods in Moleculer Biology 2009;472:3-23. Review.

30. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. Lung Cancer, 2001; 32: 109–112.

31. Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implication. Clinics In Chest Medicine, 2002; 23: 83–101.

32. Perçinel S. Dizbay Sak S. Akciğer karsinomlarının patolojisi Türkiye klininikleri Medical Oncology-special topics 2008 ;1(2):7-33

33. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins 2nd Edition; 1996; 361–389.

34. Diagnosis and management of lung Cancer ACCP Guidlines" (2nd edition). Chest 2007;132 supplement 1S-122 S

35. Spiro SG, Gould MK, Colice GL İnitial evaluation of the patient with Lung Cancer: symptoms, signs ,laboratory tests and Paraneoplatic syndromes. Chest 2007; 132:149S-160S

36. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung cancer. 2nd Edition Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29:521-534.

37. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds.Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.

38. Çildağ O, Zamani A, Çelik P, Yağız D, Oymak S, Yakıt C. Paraneoplastik sendromlar. In: Çavdar T, Ekim N, Akciğer kanseri multidisipliner yaklasım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 192–201.

39. Arıyürek M solunum sistemi radyolojisi: Solunum hastalıkları Poyraz Yayınevi 2007; 13-19

40. Lung Cancer. In: Computed tomography and magnetic resonance imaging of tehe thorax Naidich DP, Müler NL, Zerhouni EA Lippincott- Raven ,3rd edition; 1999 :P.343-380

41. Gould MK, Mclean CC, Kuschner WG, Rdyzak CE, Owens DK. Accuarcy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. Journal of the American Medical Association 2001;285: 914–924.

42. Becker HD. Bronchoscopy for airway lesions. In: Wang KP, Mehta AC, Turner JF, . Flexible bronchoscopy. 2nd edition. Oxford: Blackwell 2004: 71–88.

43. Şen E, Gönüllü U. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme Türkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics 2008;1(2):47-57

44. Poon RB. Invasive diagnostic prosedures. Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW General Thorasic surgery, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 299–313.

45. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thorasic surgery as a diagnostic tool. Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (). General Thorasic surgery, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 314–326.

46. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D,Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of LungCancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2009 Sep;4(9):1049-59.

47. Murren JR Turrisi AAT, Pass HI. Small cell Lung Cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenber SA, eds Cancer Principles and Practive oncology. 7 thedition Philadelphia: Lippincoot-Williams 2005: p.810-44

48. Non- Small Cell Lung Cancer: ESMO clinical Recommendationsfor diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2007; 18 (suppl. 2) :ii30-ii31

49. Toschi L., Cappuzzo F. Janne P.A. Evolution and future perpectives in the treatment of locally advanced Non-small cell Lung Cancer Annals of Oncology 18 (suppl. 19); 2007 : 150-155

50. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Annals of Oncology

51. Grilli R, Oxman AD, Jullian JA chemothreapy for advanced non-small cell lung cancer: How much benefit is enought? Journal of Clinical Oncology 1993; 11:1866-1872

52. Rajeswaran A. Trojan A. Burnand B. Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin-and carboplatin-based doublet chemothrapotic regimens versus non platinum –based doublet chemotherapotic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: Asystematic review of randomised controlled trials. Lung Cancer 2008;59:1-11

53. Schiller JH. Harrington D.Belani CP.Langer C,Sandler A.,Krook J. Et al Comparison of four chemotherapy in firs line treatment of advanced non-small cell lung cancer. New England Journal of medicine 2002;346:92-98

54. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. European Journal of Cancer 1998;34:1522-34.

55. Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. American Journal of Kidney Diseases 1986;8:356-67

56. Baliga R, Zhang Z, Baliga M, Ueda N, Shah SV. In vitro and in vivo evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity. Kidney International 1998;53:394-401.

57. Razzaque MS, Koji T, Kumatori A, Taguchi T. Cisplatin-induced apoptosis in human proximal tubular epithelial cells is associated with the activation of the Fas/Fas ligand system. Histochemistry and Cell Biology 1999;111:359-65.

58. Ozols RF, Corden BJ, Jacob J, Wesley MN, Ostchega Y, Young RC. High-dose cisplatin in hypertonic saline. Annals of Internal Medicine 1984;100:19-24.

59. Gately DP, Howell SB. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. Brıtısh Journal of Cancer. 1993;67:1171-6.

60. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. Nephrology Dialysis Transplantation 1997;12:2478-80.

61. Kröning R, Lichtenstein AK, Nagami GT. Sulfur-containing amino acids decrease cisplatin cytotoxicity and uptake in renal tubule epithelial cell lines. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2000;45:43-9.

62. Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, Pavenstädt H, Koepsell H, Piechota HJ, Haier J, Jaehde U, Zisowsky J, Schlatter E. Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter American Journal of Pathology 2005;167:1477-84.

63. Current Medical Diagnosis and Treatment Forty- Seventh edition Stephen J. Mcphee, Maxine A. Papadakis, Lawrence M.Tierney, Jr Chapter 21 : Fluid and Electrolit Disorders p: 757-784

64. Buckley JE, Clark VL, Meyer TJ and Pearlman NW. Hypomagnesemia After Cisplatin Combination Chemotherapy. Archives of Internal Medicine 1984; 144: 2347–2348.

65. Stewart AF, Keating T and Schwartz PE. Magnesium homeostasis following chemotherapy with cisplatin: A prospective study. American Journal of Obstetrics & Gynecology 1985; 153: 660–665.

66. Casciato DA. Manual of Oncology 5th edition Lippincott Wiiliams Wilkins 2004; p: 9-10

67. Utkan G Büyükçelik A Yalçın B. Divided dose of cisplatin combined with gemcitabine in malignant mesothelioma Lung Cancer 2006; 53: 367-374

68. Jung an Kim Dong Hun Lee Et al. A Phase II study with gemcitabine and split-dose cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer Lung Cancer 2006; 54: 57-62

69. Hussain SA. Palmer D.H. Swınson D.E A phase II clinical trial of gemcitabine and split dose cisplatin in advanced non-small cell lung cancer in an outpatient setting Oncology Reports 2008; 20(1):233-7

70. Demirkazık A.Yalçın B.Akbulut H. Büyükçelik A. Çay F, Utkan G, İçli F. Procceding ASCO 23 Abstract 7347

71. Schilsky RL, Barlock A, Ozols RF: Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy for testicular cancer. Cancer Treatment and Research 1982 66:1767–1769.

72. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Navajas A. Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. Medical and Pediatric Oncology 28:35–40 (1997)

73. Crino L, Scagliotti G, Marangola M, et al. Cisplatin–gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. Journal of Clinical Oncology 1997;15:297–303.

74. Anton A, Diaz-Fernandez N, Gonzalez Larriba JL, et al. Phase II trial assessing the combination of gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 1998;22:139–48.

75. Jacek Jassem , Maciej Krzakowski , Kazimierz Roszkowski , Rodryg Ramlau , Jan Marek Słominski , Aleksandra Szczesna , Kazimierz Krawczyk , Barbara Mozejko-Pastewka , Joanna Lis , Krzysztof Miracki A phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical outcomes and quality of life Lung Cancer 35 (2002) 73–79

Ek 1: Etik Kurul onay belgesi

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	Bölünmüş doz platin içeren kemoterapi tedavileri planlanmış olan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, tedaviye bağlı olası elektrolit bozuklukları ve bunun klinik önemi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç.Dr.Bülent Yalçın
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 154-4902	Tarih: 29 Haziran 2009
	Araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırıcılara ait olmak üzere gözlem çalışmasının fakültemizde yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaoğlu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Prof. Dr.Handan Onur Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof.Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof.Dr. Esra Erden Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Aydan İkincioğulları Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Ethem Geçim Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	
Prof. Dr. Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Bülent Gümüşel Üye	Farmakoloji-Eczacı	Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi	E	
Doç.Dr.Aslıhan Avcı Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mesleği Dışı	Emekli	K	

Ek 2. Elektrolit dengesizliğinin olası klinik semptom ve muayene bulgularına yönelik anket

ANKET

Sisplatin Alan Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Hipokalsemi ve Hipomagnezemi Semptomları:

Hipokalsemi:

	Var	Yok
-Letarji		
-Depresyon		
-Psikoz		
-Demans		
-Konvülsiyon		
-Ağız çevresinde ve parmak uçlarında parestezi		
-Refleks artışı		
-Kas krampları		
-Laringial stridor		
-Tetani		
-Halsizlik (tedavi sonrası yeni gelişen)		
-Chvostek belirtisi :		
-Trausseau belirtisi :		
-Aritmi		

Hipomagnezemi:

	Var	Yok
-İştahsızlık		
-Bulantı		
-Kusma		
-Konvülsiyon		
-Refleks artışı		
-Tetani		
-Halsizlik (tedavi sonrası yeni gelişen)		
-Chvostek belirtisi :		
-Trausseau belirtisi :		
-Aritmi		