

---

# İleri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda sisplatin-etoposid ile mitomisin-ifosfamid-sisplatin kombinasyonlarının karşılaştırılması

Gürsel ÇOK<sup>1</sup>, Tuncay GÖKSEL<sup>1</sup>, Serdar SOYER<sup>1</sup>, Hülya ATIL<sup>2</sup>, Asuman GÜZELANT<sup>2</sup>, Tülin AYSAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı, İzmir.

## ÖZET

### **İleri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda sisplatin-etoposid ile mitomisin-ifosfamid-sisplatin kombinasyonlarının karşılaştırılması**

Sisplatin-etoposid (CE) ile mitomisin-ifosfamid-sisplatin (MIC) rejimleri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK)'nın tedavisinde kullanılan konvansiyonel aktif kombinasyonlardır. Bu çalışmada önceden tedavi almamış evre IIIB ve IV KHDAK hastalarında CE ve MIC tedavilerinde gözlenen yanıt oranlarını, sağkalım, yanıt ve progresyon süreleri ve toksisite durumlarını karşılaştırmak amaçlandı. Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada önce Ocak 1997-Aralık 2002 tarihleri arasında ilk basamakta MIC ve CE uygulanan, radikal radyoterapi (RT)'ye uygun olmayan evre IIIB ile evre IV KHDAK olgular belirlendi. Takipleri tam olan olgulardan 45'inin MIC, 167'sinin CE aldığı belirlendi. Kırkbeş MIC olgusuna karşılık 167 CE olgusundan 1997 yılından başlanarak başvuru sırasına göre üç olgudan biri alınacak şekilde rastgele olarak ilk 46 CE olgusu çalışmaya alındı. CE protokolü 21 günlük aralarla, sisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> (birinci gün), etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> (bir-üç gün); MIC protokolü mitomisin 6 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamid 3 g/m<sup>2</sup>, sisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> (birinci gün) şemasında uygulandı. Veriler ki-kare testi, t-testi, Kaplan Meier sağkalım analizi, Cox regresyon analizi ve logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Yanıt oranları MIC grubunda %33.3, CE grubunda %34.8, median sağkalım MIC grubunda 28 hafta, CE grubunda 35 hafta olarak bulundu. Median yanıt süresi ve progresyona kadar geçen süre MIC grubunda 23 ve 14 hafta, CE grubunda 32 ve 22 hafta olarak belirlendi. Yanıt oranı, yaşam ve yanıt süresi ile progresyona kadar geçen süre ve ayrıca toksisite oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Her iki konvansiyonel kemoterapi (KT) protokolünün benzer etkinlikte olduğu ve güvenle uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mitomisin, ifosfamid, sisplatin, etoposid, küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Gürsel ÇOK, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
35100 Bornova, İZMİR - TÜRKİYE

e-mail: gursel.cok@ege.edu.tr

## SUMMARY

### *Comparing cisplatin plus etoposide with combination of mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer patients*

Gürsel ÇOK<sup>1</sup>, Tuncay GÖKSEL<sup>1</sup>, Serdar SOYER<sup>1</sup>, Hülya ATIL<sup>2</sup>, Asuman GÜZELANT<sup>2</sup>, Tülin AYSAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Chest Disease, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Biometry and Genetics, Faculty of Agriculture, Ege University, Izmir, Turkey.

*Cisplatin-etoposide (CE) and mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIC) combinations are active conventional regimens in non-small cell lung cancer (NSCLC). In this retrospective study, we compared response rates, survival, duration of response, time-to-progression and toxicity of CE with MIC regimens in treatment of previously untreated patients with stage IIIB and IV NSCLC. We first determined the patients with NSCLC who had stage IIIB or IV and received CE or MIC between January 1997 and December 2002 in our clinic. Out of the eligible patients, 45 received MIC, 167 received CE. In addition 45 MIC patients, we included 46 of the 167 CE patients in the study by selecting one patient of every three patient randomly. In CE protocol, cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 2, 3 (every three weeks); in MIC protocol, mitomycin 6 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup>, cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> on day 1 (every three weeks) were performed. For statistical analysis, chi-square, t-test, Kaplan-Meier survival analysis, Cox regression analysis and logistic regression analysis were used by SPSS 11.5 computer program. The overall response rate was 33.3% in the MIC arm and 34.8% in the CE arm. A respective median survival was 28 weeks for the MIC arm and 35 weeks for the CE arm. Median duration of response and time to progression in each groups were 23 and 14 weeks in MIC arm and 32 and 22 weeks respectively. There was no statistical difference for response rates, duration of survival and response, time to progression and toxicity between the two arms. We consider that the combinations of MIC and CE have similar activity and they can be used confidently in advanced NSCLC.*

**Key Words:** Mitomycin, ifosfamide, cisplatin, etoposide, non-small cell lung cancer.

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tedavisinde çok sayıda kemoterapötik ilaç kullanılmakla birlikte yanıt oranları genellikle sınırlı kalmaktadır. Tedavi edilmeyen evre IIIB hastalarda ortalama sağkalım 36 hafta olurken, evre IV hastalarda bu sürenin 14 haftaya düştüğü bildirilmektedir (1). Kemoterapi (KT) ile destek tedavisini karşılaştıran çalışmalarda KT ile sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir (1).

Günümüzde KHDAK tedavisinde en aktif ilaç olan sisplatin aynı zamanda kombinasyon rejimlerinin temel ajanıdır (1-4). Özellikle evre IIIA ve IIIB hastalarda sisplatin içerikli KT'nin sağkalımı uzattığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (5). Tek başına sisplatin kullanımıyla %21 düzeyinde yanıt elde edilebilmektedir (6).

Sisplatin-etoposid (CE) ve mitomisin-ifosfamid-sisplatin (MIC) rejimleri KHDAK tedavisinde kul-

lanılan konvansiyonel aktif kombinasyonlardır. Sadece sisplatinin kullanıldığı protokollerde tedaviye etoposid eklenmesiyle yanıt oranının %30'a kadar yükseldiği, ancak mitomisin eklenmekten sonra toksisite oranının arttığı saptanmıştır (7). Sisplatin vinka alkaloidleri, mitomisin-C, ifosfamid veya etoposid ilave edilmesiyle %30-32 düzeyinde yanıt oranları sağlanabildiği bildirilmiştir (1,8).

Bu çalışma, önceden tedavi almamış evre IIIB ve IV KHDAK hastalarında iki konvansiyonel rejim olan CE ve MIC tedavilerinin etkinliklerini retrospektif olarak karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Primer amaç yanıt oranlarını karşılaştırmak olup, diğer amaçlar sağkalım, yanıt ve progresyon süreleri ve toksisite durumları arasındaki farkı değerlendirmektir.

## MATERYAL ve METOD

Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza Ocak 1997-Aralık 2002 tarihleri arasında, sitolojik ya da histolojik olarak KHDAK tanısı alan ve malign plevral veya perikardiyal efüzyon nedeniyle radikal radyoterapi (RT)'ye uygun olmayıp birinci basamak tedavisinde CE veya MIC uygulanan evre IIIB veya evre IV hastalar dahil edilmiştir. Bu süre içerisinde 45 hastanın MIC, 167 hastanın ise CE KT rejimini aldıkları saptanmıştır. İki grubun sayısal olarak eşitliğinin sağlanması amacıyla, CE tedavisi gören 167 hasta içerisinde, 1997 yılından başlamak üzere başvuru sırasına göre üç olgudan biri alınarak toplam 46 olgu çalışmaya alınmıştır.

Kliniğimizin standart kanser KT programına göre tüm hastaların tanı, tedavi ve takip bilgileri eksiksiz olarak "akciğer ve plevra maligniteleri hasta takip ve kayıt programı"na kaydedilmektedir. Yine kliniğimizin standart yaklaşıma göre KT alacak hastaların tedaviye alınmadan önce yeterli kemik iliği rezervi ile karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına sahip olup olmadığına rutin olarak bakılmaktadır. Buna göre sisplatin içeren KT rejimi uygulanacak hastalarda tedavi öncesi lökosit değerinin  $3500/\text{mm}^3$ 'ün, granülosit değerinin  $1500/\text{mm}^3$ 'ün, trombosit değerinin  $100.000/\text{mm}^3$ 'ün, hemoglobin seviyesinin  $10 \text{ g/L}$ 'nin üzerinde olması; serum transaminazlarının normal değerlerin üst sınırından iki kat daha fazla, bilinen bir karaciğer metastazı durumunda beş kattan fazla, serum bilirubin seviyesinin  $1.5 \text{ mg/dL}$ 'nin üzerinde olmaması ve serum kreatinin değerlerinin  $1.5 \text{ mg/dL}$ 'nin altında olması gerekmektedir. Üç haftalık aralarla KT gören hastalarda rutin olarak 10. gün hemogram değerine bakılmaktadır. Hemogram ve biyokimya değerleri her kür öncesi tekrar değerlendirilmektedir. Yine her kür öncesi akciğer grafisi çekilmekte ve genellikle iki kürde bir toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile yanıt değerlendirilmektedir. Herhangi bir kür öncesi değerlendirmede progresyon saptanan hastalarda KT sonlandırılmaktadır. Yanıt alınan olgularda genellikle KT altı kürden fazla uygulanmamaktadır. Hastalardaki performans durumunu değerlendirmek amacıyla Karnosky performans skalası kullanılmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hasta-

larda bu kriterlere uyulmuş olması nedeniyle, retrospektif bir araştırma olmasına rağmen veri kaybı minimal olmuştur.

CE protokolü 21 günlük aralarla, sisplatin  $80 \text{ mg/m}^2$  (birinci gün), etoposid  $100 \text{ mg/m}^2$  (bir-üç gün); MIC protokolü ise mitomisin  $6 \text{ mg/m}^2$ , ifosfamid  $3 \text{ g/m}^2$ , sisplatin  $50 \text{ mg/m}^2$  (birinci gün) şemasında uygulanmıştır. Standart yaklaşım altında tüm hastaların hidrate edildiği, antiemetik amaçlı 5-hidroksitriptamin-3-reseptör antagonistleri ve deksametazon aldığı kayıtlarından tespit edilmiştir.

Yanıt değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri esas alınmıştır. Bu kriterlere göre; tam yanıt bilinen tüm lezyonların en az dört hafta kaybolması, kısmi yanıt en az dört hafta süresince lezyonlarda %50'den fazla gerileme, stabil hastalık lezyonlarda %50'den az gerileme ya da %25'ten az ilerleme, progresif hastalık lezyonlarda %25'ten fazla progresyon ya da yeni bir metastaz ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır.

Sağkalım süresi hastanın tedaviye alındığı tarihten eksitus olduğu ya da son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Yanıt gözlenen hastalarda yanıt süresi, yanıtın ilk gözlendiği tarihten progresyonun ilk gözlendiği ya da hastanın son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Progresyona kadar geçen süre ise; yanıtı olan ya da olmayan tüm hastalar için, tedavi başlangıç tarihi ile ilk progresyon, ölüm ya da son görülme tarihi arasındaki süre olarak hesaplanmıştır. Toksikite değerlendirilmesinde DSÖ kriterleri kullanılmıştır.

Veriler ki-kare testi, t-testi, Kaplan-Meier sağkalım analizi, Cox regresyon analizi ve logistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizlerde Karnofsky değeri 100-90 ve 80-70; hastalık evresi IIIB ve IV; hücre tipi ise adenokanser ve skuamöz hücreli olarak gruplanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır.

## BÜLGÜLER

MIC kolunda 45 hasta, CE kolunda 46 hasta olmak üzere toplam 91 hasta değerlendirmeye alındı. MIC grubundaki hastaların 42'si erkek, üçü kadın olup, yaş ortalaması  $57.33 \pm 9.2$  yıl

olarak bulunmuştur. CE grubunda ise hastaların 40'ının erkek, altısının ise kadınlardan oluştuğu ve ortalama yaşın  $55.53 \pm 10.5$  yıl olduğu saptanmıştır. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). MIC grubunda 40, CE grubunda ise 35 hasta evre IV olarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi Karnofsky performans değerleri ve demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Her iki grupta hiçbir hastada tam yanıt sağlanmazken, MIC grubunda 15 (%33.3), CE grubunda ise 16 (%34.8) hastada kısmi yanıt sağlanmıştır. Yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Çalışma anında MIC grubunda 43 hastanın, CE grubunda ise 45 hastanın eksitus oldukları saptanmış ve MIC grubunda iki, CE grubunda ise bir hastanın sağkalım süreleri son görüldükleri tarihe dikkate alınarak hesaplanmıştır. Median sağkalım MIC grubunda 28 hafta, CE grubunda 35 hafta olarak bulunurken, median yanıt süresi ve progresyona kadar geçen sürenin ise MIC grubunda 23 ve 14 hafta, CE grubunda 32 ve 22 hafta olduğu gözlenmiştir (Tablo 3). Log rank testlerinin sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Grade 3-4 toksisite açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık saptanan yan etkinin granülositopeni ve bulantı-kusma olduğu gözlenmiş, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gözlenen grade 3-4 toksisiteler Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 1. Demografik veriler.**

	MIC	CE
Olgu sayısı	45	46
Yaş ortalaması	57.33 ( $\pm 9.2$ )	55.53 ( $\pm 10.5$ )
Cinsiyet (E/K)	42/3	40/6
Karnofsky		
100	10	15
90	19	22
80	14	11
70	2	1
Evre		
IIIB	2 (%4.4)	9 (%19.6)
IIIB (malign sıvılı)	3 (%6.7)	2 (%4.3)
IV	40 (%88.9)	35 (%76.1)
Tümör tipi		
Skuamöz hücreli	11	18
Adeno	15	10
KHDAK*	19	18

\* Tip ayrımı yapılamayan KHDAK.

MIC: Mitomisin-ifosfamid-sisplatin, CE: Sisplatin-etoposid, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu.

**Tablo 2. Yanıt oranları.**

	MIC		CE	
	Sayı	%	Sayı	%
Kısmi yanıt	15	3.3	16	34.8
Stabil	18	40	20	43.5
Progresyon	12	26.7	10	21.7

MIC: Mitomisin-ifosfamid-sisplatin, CE: Sisplatin-etoposid.

**Tablo 3. Sağkalım süresi, yanıt süresi ve progresyon süresinin kemoterapi koluna göre Kaplan-Meier analizi sonuçları.**

	KT kolu	Sayı	Median (hafta)	%95 GA	Log rank	Olasılık
Sağkalım süresi	MIC	45	28	19.24; 36.76	2.55	0.110
	CE	46	35	25.50; 44.50		
Yanıt süresi	MIC	17	23	16.37; 29.63	1.76	0.185
	CE	16	32	20.24; 43.76		
Progresyon süresi	MIC	45	14	11.81; 16.19	1.75	0.186
	CE	46	22	15.35; 28.65		

( $p > 0.05$ ).

KT: Kemoterapi, GA: Güven aralığı, MIC: Mitomisin-ifosfamid-sisplatin, CE: Sisplatin-etoposid.

**Tablo 4. Gözlenen grade 3-4 toksisiteler.**

	MIC		CE	
	Sayı	%	Sayı	%
Anemi	3	6.7	2	4.3
Lökopeni	8	17.8	7	15.2
Granülositopeni	12	26.7	19	41.3
Trombositopeni	2	4.4	2	4.3
Bulantı-kusma	10	22.2	11	23.9

MIC: Mitomisin-ifosfamid-sisplatin, CE: Sisplatin-etoposid.

Yanıt oranı üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmak için yapılan logistik regresyon analizi sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. Yaş, cinsiyet, evre, tümör tipi ve Karnofsky değerinin yanıt üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmektedir ( $p > 0.05$ ).

Sağkalım süresi üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmak için yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 6'da verilmiştir. Yaş, cinsiyet,

evre ve tümör tipinin sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı ( $p > 0.05$ ), ancak Karnofsky değerinin sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ). Sağkalım eğrisi Şekil 1'de görülmektedir.

### TARTIŞMA

İleri evre KHDAK'da MIC ve CE KT protokollerini karşılaştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada yanıt oranı MIC grubunda %33.3, CE grubunda ise %34.8 olarak saptanmış olup, arada istatistiksel fark gözlenmemiştir. Sağkalım, yanıt süresi ve progresyona kadar geçen sürenin yanı sıra toksisite açısından da iki tedavi rejimi benzer etkinlikte bulunmuştur.

Crino ve arkadaşları 393 hastayı kapsayan çalışmalarında CE, MIC ve mitomisin-vindesin-ifosfamid (MVP) protokollerini karşılaştırmışlar ve toplam yanıtın CE grubunda %23, MVP grubunda %36 ve MIC grubunda %40 olduğunu,

**Tablo 5. Bazı demografiklerin yanıt süresi üzerindeki etkileri için logistik regresyon analizi sonuçları.**

Değişken	B	SE	Wald	Olasılık	Exp(B) (Odds)	%95 GA [Exp(B)]
Yaş	-0.012	0.025	0.222	0.638	0.988	0.941; 1.038
Cinsiyet	-0.734	0.893	0.676	0.411	0.480	0.083; 2.761
Evre	-0.514	0.687	0.559	0.455	0.598	0.155; 2.301
Tümör tipi			0.667	0.717		
Tümör tipi-2*	0.093	0.571	0.027	0.870	1.098	0.358; 3.364
Karnofsky	-1.188	0.610	3.797	0.051	0.305	0.092; 1.007

( $p > 0.05$ ).

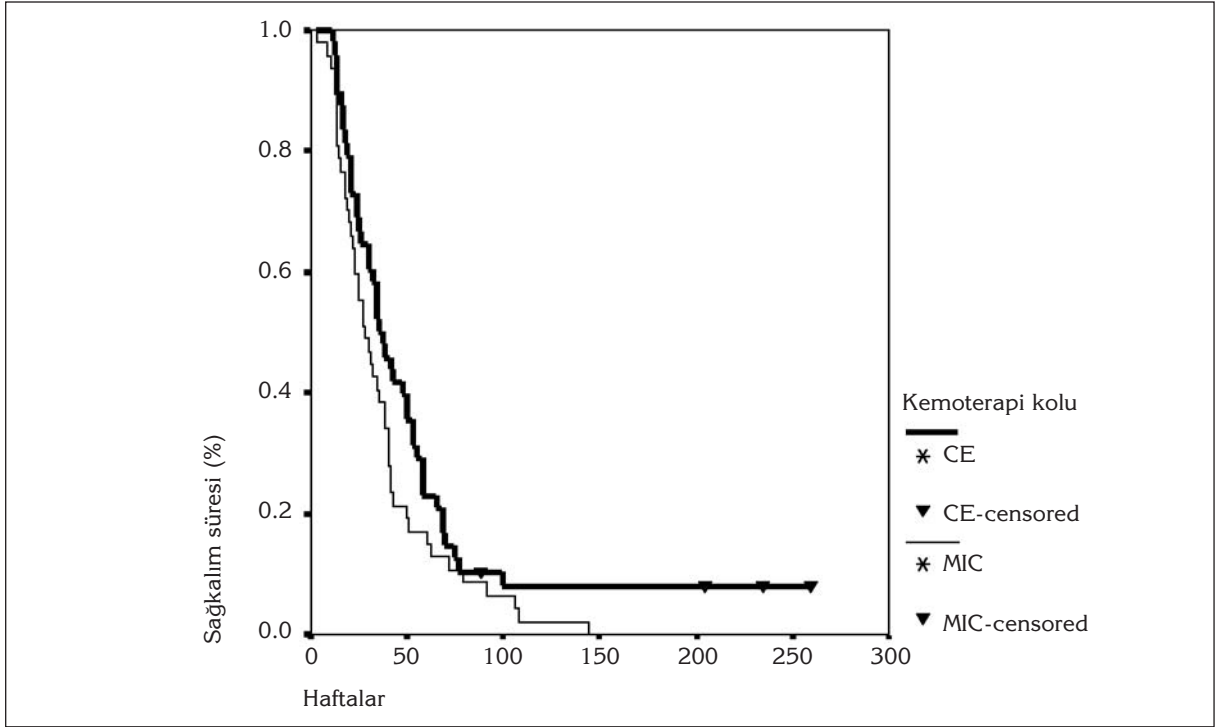
\* Olgular adenokanser ve skuamöz hücreli kanser olarak iki gruba ayrıldı.

**Tablo 6. Bazı demografiklerin sağkalım süresi üzerindeki etkileri için Cox regresyon analizi sonuçları.**

Değişken	B	SE	Wald	Olasılık	Exp(B) (Odds)	%95 GA [Exp(B)]
Yaş	-0.009	0.010	0.769	0.381	0.991	0.971; 1.011
Cinsiyet	0.063	0.379	0.028	0.868	1.065	0.507; 2.239
Evre	-0.337	0.332	1.031	0.310	0.714	0.372; 1.368
Tümör tipi			1.034	0.596		
Tümör tipi-2*	-0.257	0.281	0.835	0.361	0.773	0.445; 1.342
Karnofsky	0.541	0.262	4.246**	0.039	1.717	1.027; 2.871

\* Olgular adenokanser ve skuamöz hücreli kanser olarak iki gruba ayrıldı.

\*\*  $p < 0.05$ .



Şekil 1. Sağkalım eğrisi.

MVP ve MIC grubunda dokuz hastada tam yanıt alındığını ve üç ilaçlı kombinasyonlarda yanıt oranının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (1). Aynı çalışmada MIC protokolü ile anlamlı bir sağkalım farkı sağlandığı, grade 2-3 nefrotoksisite ve nörotoksisitenin üç ilaçlı kombinasyonlarda daha fazla görüldüğü, miyelosüpresyon açısından bakıldığında da trombositopeninin MIC grubunda daha çok ortaya çıktığı, diğer toksisiteler açısından fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak hasta gruplarının %42'si evre IIIB hastalardan oluştuğu için yanıt oranının daha yüksek olduğunun belirtildiği bu çalışmada üç protokelde de sisplatin dozu  $120 \text{ mg/m}^2$  olarak uygulanmış ve MIC grubunda üç hastanın akut böbrek yetmezliği nedeniyle eksitus olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların %82'sinin evre IV olmasının, Crino ve arkadaşlarının çalışmasında üçlü kombinasyonlarda gözlenen yanıt oranlarından çok belirgin olmamakla beraber daha düşük olmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Retrospektif olarak yaptığımız çalışmada kliniğimizdeki rutin uygulamaya bağlı olarak CE protokolünde sisplatin dozunun  $80 \text{ mg/m}^2$ , MIC protokolünde ise  $50$

$\text{mg/m}^2$  olarak uygulanmıştır. Özellikle MIC grubunda sisplatin dozunun daha düşük olması nedeniyle çalışmamızda CE ve MIC grupları arasında yanıt açısından fark saptanmadığını, benzer şekilde her iki gruptaki sisplatin dozu Crino ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan dozdan düşük olduğu için toksisitenin daha düşük çıktığını ve grade 3-4 nefrotoksisitenin görülmeyeceğini söylemek mümkündür. Özellikle  $75-80 \text{ mg/m}^2$ 'nin üzerindeki sisplatin dozlarının yarıdan çok toksisite oranlarını artırdığı gösterilmiştir (9). Yüksek doz sisplatinli ( $30 \text{ mg/m}^2$ , bir-üç gün) MIC kullanılan bir çalışmada toplam yanıt oranı %32 olarak verilmiş, ancak evre IV hasta grubunda bu oranın %29'a düştüğü, %23 oranında febril nötropeni görüldüğü ve iki hastanın sepsis nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (10). CE protokolünde sisplatinin  $100 \text{ mg/m}^2$  ve etoposidin  $130 \text{ mg/m}^2$  olarak uygulandığı bir çalışmada ise parsiyel yanıt oranının %26, median sağkalımın 38 hafta olduğu ve ciddi miyelosüpresyonun önemli toksisite olarak görüldüğü saptanmıştır (11).

Çalışmamızdan çıkarılan sonuçlara benzer şekilde Soh ve arkadaşları da MIC verdikleri ileri ev-

re KHDAK olgularında toplam cevap oranını %33, median yanıt süresini yedi ay, median sağkalımı da sekiz ay olarak bildirmişlerdir (12). Sonuçların benzer olmasında aynı doz ve hasta popülasyonunun seçilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Her iki grupta da benzer etki ve yan etkilerin görüldüğü çalışmamızda, MIC protokolü bir günde, CE protokolü ise üç günde uygulanmaktadır. Bu nedenle uygulama süresi açısından MIC protokolünün avantajlı olduğu söylenebilir. Ayrıca, iki protokolün maliyet etkinlik analizinin yapılabilmesi durumunda rutin klinik uygulamamızda KT protokolü seçiminde yararlı olabilecektir. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle maliyet-etkinlik analizi yapılamamıştır. İtalya'da yapılan bir maliyet-etkinlik analizi çalışmasında ileri evre KHDAK olan hastalarda sisplatin-gemcitabin, MIC, CE ve sisplatin-vinorelbin protokolleri karşılaştırılmış ve ortalama maliyet açısından fark bulunmadığı saptanmıştır (13). Ancak ülke koşullarının farklı olması nedeniyle bu sonucun ülkemize uyarlanmasının yanıltıcı olabileceğini söylemek mümkündür.

Sonuç olarak, CE protokolü uygulanan hastalarda sağkalım, yanıt ve progresyon süresi daha uzun bulunmakla birlikte arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, her iki grupta da toksisite profilinin benzer bulunması, iki klasik KT kombinasyonunun benzer etkinlikte ve güvenilirlikte olduğunu düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Crino L, Clerici M, Figoli F, et al. Superiority of three-drug combination chemotherapy versus cisplatin-etoposide in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial by the Italian Oncology Group for Clinical research. *Lung Cancer* 1995; 12: 125-32.
2. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 232: 940-5.
3. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1547-52.
4. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40: 469-74.
5. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage III A(N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1365-74.
6. Bunn PA. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 10-21.
7. Crin L, Tonato M, Darwish S, et al. A randomized trial of three cisplatin containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: A study of the Umbria Group. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1990; 26: 52-6.
8. Kris MG, Gralla RJ, Kalman L, et al. Randomised trial comparing vindesine plus cisplatin with vinblastine plus cisplatin in patients with non-small cell lung cancer, with an analysis of methods of response assessment. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 387-95.
9. Gandara DR, Crowley C, Livingstone RB, et al. Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: A phase III study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 6: 80-6.
10. Urban T, Bedin A, Baud M, et al. Efficacy and toxicity of mitomycin, ifosfamide, and cisplatin (MIP) in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 14: 109-17.
11. Polyzos A, Tsavaris N, Veslemes M, et al. Chemotherapy of non-small cell lung cancer. A prospectively randomized study of cisplatin-etoposide versus cisplatin-mitomycin-vinblastine. *J Chemother* 1997; 9: 102-5.
12. Soh LT, Tan EH, Ang PT. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Singapore Med J* 1998; 39: 357-8.
13. Palmer AJ, Brandt A. The cost-effectiveness of four cisplatin-containing chemotherapy regimens in the treatment of stages III B and IV non-small cell lung cancer: An Italian perspective. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51: 279-88.