JoCASS
Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi
2018 Adana

THE RESULTS OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER THERAPIES AND THE COMPARISON OF THE DIFFERENT CHEMOTHERAPY PROTOCOLS

LOKAL İLERİ METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİ SONUÇLARI VE FARKLI KEMOTERAPİ REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Güzin Özden[1]

1 Adana Eğitim Araştırma ve Şehir Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Departmanı, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:Güzin Özden E-mail: drkocamazguzin@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 23.11.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 30.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020
Cite this article as: Özden G. The Results of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Therapies and the Comparison of the Different Chemotherapy Protocols. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):239-53. *Doi:* 10.36516/jocass.2021.61
0000-0003-4856-2267

Öz

Amaç: Çalışmamızda, mevcut literatür verilerinden yola çıkılarak ileri evre ve metastatik Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri'nde uyguladığımız 4 farklı kemoterapi kombinasyonlarının etkinliklerinin ve toksisitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2000 ile Ocak 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında, platinum içeren 4 farklı kombinasyon tedavisi (gemsitabin/sisplatin, paklitaksel/karboplatin, etoposid/sisplatin ve dosetaksel/sisplatin) uygulanmış, ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası 0-1 olan, ileri evrede (evre IIIB, evre IV) toplam 91 hasta dahil edildi. Tedavilerin yan etkileri, hematolojik olan ve hematolojik olmayan yan etkiler olarak belirlendi. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde WHO yanıt kriterleri kullanıldı ve bunlar sağkalım analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sonucunda kemoterapi rejimleri arasında yanıt oranında, progresyonsuz sağkalımda ve ortalama genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 1 yıllık sağkalımda dosetaksel/sisplatin tedavisinin gemsitabin/sisplatin tedavisine oranla avantaj sağladığı tespit edildi ($p<0.05$). Gruplar arasında hematolojik olmayan yan etkilerde anlamlı fark bulunmazken, hematolojik yan etkilerden anemi; etoposid/sisplatin koluna göre paklitaksel/karboplatin kolunda ve trombositopeni de diğer kollara göre gemsitabin/sisplatin kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak sınırlı sayıda hastalar ile yapılmış çalışmamızda 4 farklı platinum kombinasyon tedavileri içinde dosetaksel/sisplatin kombinasyonun göreceli olarak uygun bir tolerabiliteye ve daha üstün bir etkinliğe sahip olduğu düşünülmüştür. Prognozu oldukça kötü olan bu hasta grubunda optimal tedavi rejiminin belirlenmesi için daha fazla vaka sayısı içeren, prospektif çalışmaların gerçekleştirilmesi kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, sistemik kemoterapi, sisplatin.

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

Abstract
Objective: In our study, it was aimed to compare the efficacy and toxicity of 4 different chemotherapy combinations applied in advanced stage and metastatic Non-Small Cell Lung Cancer based on current literature data.
Materials and Methods: There were 4 different types of combinations containing platinum therapy (gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin, etoposid/cisplatin and docetaxel/cisplatin) applied in advanced stages (stage IIIB, stage IV), with ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Score 0-1, to 91 patients in total between January 2000 and January 2007 in Uludağ University, Department of Internal Medicine . Two kinds of side effects of the treatment are considered as the hematological and non-hematological side effects. WHO response criteria were used to evaluate the response to treatment, and these were evaluated with survival analyzes.
Results: Statistically there is no significant difference observed at progression free survival and overall survival of patients. On the other hand, in 1 year survival rates docetaxel/cisplatin treatment is more superior than gemcitabin/cisplatin treatment ($p<0.05$). There were no significant differences found among the group of non-hematological side effects, in hematological side effects anemia observed more in paclitaxel/cisplatin treatment than etoposid/cisplatin treatment and thrombocytopenic observed more in gemcitabin/cisplatin treatment comparing to other types of treatments.
Conclusion: As a result, applying four different platinum combinations to a limited number of patients in our study docetaxel/cisplatin is considered as relatively more efficient than other platinum combinations. In order to determine the optimal treatment protocol for this group of patients have poor prognosis, more number of cases should be included, also the conviction was the realization of prospective studies.

Keywords: Non-small cell lung cancer, systemic chemotherapy, cisplatin

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en çok görülen malignitedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır[1]. ABD'nde erkeklerde en sık ölüm nedeni olan akciğer kanseri,1980'de erkeklerde pik yaptıktan sonra azalırken, kadınlarda ise artmaya başlamıştır. Bu artış kadınlarda sigara içme sıklığının artışı ile ilişkilendirilmiştir[1].

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasındadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2012 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %21,8'ini, kadınlarda ise %4,9'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000'de 60.4, kadınlarda ise 100.000'de 9,3 olarak bildirilmektedir[2].

Akciğer kanserinde histolojik tipin belirlenmesinde en önemli nokta; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ile küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) ayrımının yapılmasıdır. Çünkü bu gruplar, tedavi modalitesi açısından farklılık göstermektedirler. KHDAK için major histolojik gruplar; adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur.

Yeni tanı konulan akciğer kanserli olgu sayısının 2012 yılında 1,8 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 1,6 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir[1]. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı, diğer en sık görülen üç kansere bağlı (meme, prostat, kolon) ölüm oranının toplamından daha fazladır[3]. Ülkemizde 2001 yılında ilk defa topluma dayalı olarak hesaplanan insidans, erkeklerde 61.6/100.000 ve kadınlarda 5.1/100.000'dir[4]. Aynı çalışmada akciğer kanseri erkeklerde en

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda sıklık açısından 7. sırada bulunmuştur.

Evre IV (metastatik) küçük hücre dışı akciğer kanseri sistemik bir hastalık olduğundan, birincil tedavisi sistemik kemoterapidir. Tedavi seçenekleri destek tedavisi, kemoterapi ve kemoradyoterapidir. Genel destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi 5 aydır[5] ve 1 yıllık yaşam süresi de yaklaşık %10'dur[6]. Verilen kemoterapinin ana amacı, kür sağlamak olmayıp, semptomların palyasyonu ve sağkalımın uzatılması amacını gütmektedir. Nadiren soliter metastazlı olgularda, primer lezyona ve metastatik lezyona yönelik cerrahi ve küratif amaçlı lokal tedaviler uygulanabilir.

Çalışmamızda, mevcut literatür verilerinden yola çıkılarak ileri evre ve metastatik KHDAK'nde uyguladığımız 4 farklı kemoterapi kombinasyonlarının etkinliklerinin ve toksisitelerinin karşılaştırılması böylece bu hastalarda en uygun ilaç tedavisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2000 ile Ocak 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında, evre IIIB ve evre IV küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle platin bazlı ilk hat en az 2 kemoterapi alan hastalar dahil edildi. Olgulara ait bilgiler retrospektif olarak arşiv dosyası taranarak dokümente edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, tümörün histolojik tipi, hastalığın evresi, uygulanan kemoterapi protokolü, siklus sayısı, kemoterapiye bağlı gözlenen yan etkiler, tümörün tedaviye yanıtı gibi verileri kaydedildi. Tümörün histolojik tipi adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve diğer tipler olarak 3 grupta incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların performans durumu ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası ile değerlendirildi. Uzak metastazı olan hastalardan kemoterapi öncesi uzak metastaza yönelik lokal tedavi (cerrahi ve/veya radyoterapi) alarak durumu stabil hale gelmiş hastalar dahil edildi. Tedavilerin etkinliği açısından cevap oranları dışında sağkalım analizleri de yapılarak gruplar karşılaştırıldı.

Progresyonsuz sağkalım: Kemoterapi başlangıcından progresyon tespit edilene kadar geçen süre veya progresyon olmadan başka bir sebeple kaybedilen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Genel sağkalım: Tanı anından hastanın ölümüne veya yaşayan hastalar için son takip vizitine kadar geçen süre olarak belirlendi.

İlk hat tedavide kliniklerde en sık uygulanan 4 farklı platin-bazlı ikili kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması planlandı.

<u>Dosetaksel/Sisplatin (DC) kolundaki hastalara;</u>

Dosetaksel**;** 75 mg/m^2, 1. gün (%0,9 NaCl içinde 60 dakikalık IV infüzyon)

Sisplatin; 75 mg/m^2, 1. gün (%0,9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

<u>Paklitaksel/ Karboplatin (PCb) kolundaki hastalara;</u>

Paklitaksel; 175 mg/m^2, 1. gün (%5 dekstroz içinde 3 saatte IV infüzyon)

Karboplatin; 6 AUC (Eğri altındaki alan), 1. gün (%0,9 NaCl içinde 1 saatte IV infüzyon)

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

Gemsitabin/ Sisplatin (GC) kolundaki hastalara;

Gemsitabin; 1250 mg/m^2, 1. ve 8. gün

Sisplatin; 75 mg/m^2, 1. gün (%0,9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

Etoposid/ Sisplatin (EC) kolundaki hastalara;

Etoposid; 100 mg/m^2, 1. ve 3. gün (%0,9 NaCl içinde 1 saatte IV infüzyon)

Sisplatin; 75 mg/m^2, 1. gün (%0,9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

Kemoterapi öncesi sisplatin alan hastalara uygun hidrasyon ile anti-emetik premedikasyon yapıldı. Taksan tedavisi alan hastalara yine anti-emetik ve deksametazon ile premedikasyon uygulandı.

Hastalarda doz kısıtlayıcı yan etkiler (böbrek yetmezliği, trombositopeni, nöropati,miyelosüpresyon) görüldüğünde uygun doz modifikasyonu yapılarak, tedaviye devam edilirken ciddi yan etkiler görülen hastalarda gerekli tedavi değişikliği yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların en az 2 kez kemoterapi almış olması gerekliydi. 3 kemoterapi sonrası ve en az 2 kür sonrası tedaviye bağlı ciddi yan etkiler gelişip tedavisi sonlandırılmak durumunda kalan hastalar da görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilip tedaviye yanıtları belirlendi.

"Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksisite Kriterleri, versiyon 2[7]'ye göre kemoterapi yan etkileri derecelendirildi ve yan etkiler hematolojik olan ve olmayan olarak 2 grup halinde değerlendirildi.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde aşağıda özetlenen WHO yanıt kriterleri kullanıldı[8].

Tam yanıt:

Fizik muayene veya radyolojik görüntüleme ile en az 4 hafta tümörün tamamen kaybolması

Parsiyel yanıt:

İki boyutlu ölçülebilen lezyonlarda ≤ %50 küçülme

Tek boyutlu ölçülebilen lezyonlarda ≤ %30 küçülme

Stabil hastalık:

Ölçülebilen lezyonlarda <%50 küçülme veya < %25 büyüme

Progresyon:

Lezyonlarda ≥ %25 büyüme

Toplam yanıt (cevap oranı):

Tam yanıt ve parsiyel yanıtların toplamı

Hastalara uygulanmış olan 4 farklı birincil kemoterapi tedavilerinde; (gemsitabin +sisplatin, paklitaksel+karboplatin, dosetaksel+sisplatin ve sisplatin +etoposid) kemoterapi sonrası tümör yanıtı, yan etkiler, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve 1 yıllık sağkalım verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Demografik özellikler, evre, tümör histolojisi gibi özelliklerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare ve Fisher'in kesin Ki-kare testleri yapıldı. Kemoterapi grupları ve yaş faktörünün karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi yapıldı. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın kemoterapi gruplarında karşılaştırılması için Kaplan-Meier analizi yapıldı ve sonuçların karşılaştırılmasında

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

log-rank testi kullanıldı. Sağkalım sonuçları ortalama değer ve parantez içinde %95 güven aralığı ile belirtildi ve karşılaştırmada p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 8 (%8,8) kadın, 83 (%91,2) erkek olmak üzere toplam 91 hasta alındı. Ortalama yaş GC kolunda 59.13 ± 10.138 (38-79), PCb kolunda 58.56 ± 9.108 (43-74), EC kolunda 57.28±7.101 (45-71), DC kolunda 55.05 ± 9.003 (3069) olup, %27,5 (25) hastada evre IIIB ve %72,52 (66) hastada evre IV hastalık tespit edildi. Histolojik olarak 3 gruba alınan hastaların 41'i (%45,1) adenokarsinom, 36'sı (%39,6) yassı epitelyum hücreli karsinom ve 14'ü (%15,4) diğer gruptandır. Hastaların demografik özellikleri, tümör evreleri ve histolojik alt tipleri ve tedavi kollarına göre dağılımları tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 2'de de kemoterapi yanıt ilişkisi verilmiştir.

Hastaların kemoterapi kollarına göre dağılımı; gemsitabin/sisplatin (GC) kolunda 16 hasta (%17,6), paklitaksel/karboplatin (PCb) kolunda 27 hasta (%29,7), etoposid/sisplatin (EC) kolunda 29 hasta (%31,9), dosetaksel/sisplatin (DC) kolunda 19 hasta (%20,9) şeklindedir. Hastaların %30,7'sinde beyin metastazı ve %16,4'ünde kemik metastazı mevcuttur.

Tedavi prensiplerinin Tablo 1'da özetlenen parametrelere göre dağılımı için yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında yaş açısından fark saptanmazken (p=0.482) GC ve PCb kollarında histolojik alt tiplerin dağılımında (p=0.03) ve PCb ve DC kollarında cinsiyetlerin dağılımında fark saptandı (p=0.024).

Tablo 1 Hastaların demografik özelliklerinin tedavilere göre dağılımı

	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Yaş					
Ortalama	59.13	58.56	57.28	55.05	57.52
Yaş aralığı (min-maks)	38-79	43-74	45-71	30-69	30-79
Cinsiyet					
Kadın (n, %)	0	0	4 (50)	4 (50)	8
Erkek (n, %)	16 (19,2)	27*(32,5)	35(42,1)	15(18,0)	83
Evre					
Evre 3B (n)	3	11	6	5	25
Evre 4 (n)	13	16	23	14	66
Histoloji					
Skuamöz (n)	7	10	10	9	36
Adenokarsinom (n)	9**	14	11	7	41
Diğer (n)	0	3	8	3	14

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemsitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel

* *PCb kolu, DC kolu ile karşılaştırıldığında p<0.05,* ** GC kolu, PCb kolu ile karşılaştırıldığında p<0.05

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

Tablo 2 Kemoterapi yanıt ilişkisi

Yanıt (n)	**GC (16)**	**PCb (27)**	**EC (29)**	**DC (19)**	**Toplam (91)**
Tam yanıt (n, %)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	2 (10.5)	3 (3.3)
Parsiyel yanıt (n, %)	3 (18.8)	5 (18.5)	4 (13.8)	4 (21.1)	16 (17.6)
Stabil hastalık (n, %)	5 (31.3)	9 (33.3)	10 (34.5)	4(21.1)	28 (30.8)
Progresyon (n, %)	8 (50)	12 (44.4)	15 (51.7)	9 (47.4)	44 (48.4)
Toplam yanıt (%)	**%8,8**	**22.2**	**13.8**	**31.6**	**20.9**

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemsitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı

Toksisite analizi: Kemoterapilere bağlı yan etkiler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak 2 ana grupta incelendi.

Hematolojik yan etkiler lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni ve febril nötropeni olarak değerlendirildi. Bu yan etkiler derecelendirilip grade ¾ olanlar gruplar arasında karşılaştırıldı. GC kolunda 9 (%43,8), PCb kolunda 13 (%51,9), EC kolunda 16 (%44,8), DC kolunda ise 10 (%47,4) hastada grade ¾ lökopeni gözlendi. GC kolunda 8 (%50), PCb kolunda 13 (%48,1), EC kolunda 16 (%55,2), DC kolunda 10 (%52,6) hastada grade ¾ nötropeni gözlendi. GC kolunda 2 (%12,5), PCb kolunda 4 (%14,8) hastada grade ¾ anemi gözlenirken EC ve DC kolunda grade ¾ anemi gözlenmedi (Tablo 3). Sadece PCb ve EC kolunda anemi açısından istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0.048). GC kolunda 6 (%37,5), PCb kolunda 1 (%3,7), EC kolunda 1 (%3,4), DC kolunda 1 (%5,3) hastada grade ¾ trombositopeni gözlendi. Yapılan istatistiksel analizde trombositopeni GC kolunda; PCb kolu, EC kolu ve DC kolu kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0.007, p=0.005, p=0.032).

Hematolojik olmayan yan etkiler; halsizlik, bulantı kusma, nöropati, diyare, renal yetmezlik, alerjik reaksiyon, kardiak yan etkiler, karaciğer yetmezliği ve serebrovasküler yan etkiler olarak değerlendirildi (Tablo 4). Hastalarda kemoterapiye bağlı alerjik reaksiyon, karaciğer hasarı ve serebrovasküler sisteme ait yan etki gözlenmedi. Grade ¾ diyare dört kemoterapi kolunda da gözlenmedi. En sık yan etki olarak kemoterapi sonrası halsizlik bulundu. Bu semptom GC kolunda 5 hastada (%31,3), PCb kolunda 8 hastada (%29,6), EC kolunda 9 hastada (%31), DC kolunda ise 5 hastada (%26,3) gözlendi (p>0.05). Yine gruplar arasında bulantı, kusma, nöropati, nefrotoksisite açısından fark saptanmadı.

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

Tablo 3 Grade ¾ hematolojik yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etkiler (Grade ¾)	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Lökopeni (n, %)	9 (43,8)	13 (51,9)	16 (44,8)	10 (47,4)	43 (47,3)
Nötropeni (n, %)	8 (50)	13 (48,1)	16 (55,2)	10 (52,6)	47 (51,6)
Anemi (n, %)	2 (12,5)	4 (14,8) *	0 (%0)	0 (%0)	6 (6,6)
Trombositopeni (n, %)	6 (37,5) **	1 (3,7)	1 (3.4)	1 (5.3)	9 (9,9)
Febril nötropeni (n, %)	4 (25)	7 (25,9)	10 (34,5)	6 (31,6)	27 (29,7)

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemsitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı *PCb kolu ile EC karşılaştırıldığında p=0.048 **GC kolu diğer 3 tedavi kolu ile karşılaştırıldığında sırasıyla p değerleri; p=0.007, p=0.005, p=0.032

Tablo 4 Hematolojik olmayan grade ¾ yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etki (grade ¾)	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Halsizlik (n, %)	5 (31.3)	8 (29.6)	9 (31)	5 (26.3)	27 (29.7)
Bulantı (n, %)	2 (12.5)	4 (14.8)	4 (13.8)	4 (21.1)	14 (15.4)
Kusma (n, %)	2 (12.5)	4 (14.8)	3 (10.3)	4 (21.1)	13 (14.3)
Nöropati (n, %)	1 (6.3)	4 (14.8)	0 (0)	1 (5.3)	6 (6.6)
Renal (n, %)	0 (0)	0 (0)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (4.4)
Kardiak (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (3.4)	0 (0)	1 (1.1)

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemsitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

Sağkalım analizi: Ortalama progresyonsuz sağkalım; GC kolunda 3 ay (%95 güven aralığı 0.000-6.118), PCb kolunda 4,8 ay (%95 güven aralığı 3.417-6.183), EC kolunda 4,2 ay (%95 güven aralığı 2.770-5.630), DC kolunda 4,2 ay (%95 güven aralığı 0.000-9.888) olarak bulundu. Kemoterapi kolları arasında hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.931) (şekil 1).

Ortalama genel sağkalım; GC kolunda 8 ay (%95 güven aralığı, 5.77910.221), PCb kolunda 11,5 ay (%95 güven aralığı 7.098-15.092), CE kolunda 11 ay (%95 güven aralığı 9.250-12.750), DC kolunda 12,2 ay (%95 güven aralığı 1.487-22.913) olarak bulundu. Kemoterapi kolları arasında genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.115) (Şekil 2).

Bir yıllık sağkalım oranları GC kolunda %18,8, PCb kolunda %37, EC kolunda %37,9, DC kolunda %52,6 olarak bulundu. GC kolu ile DC kolu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p=0.039), diğer kollar arasında anlamlı fark saptanmadı.

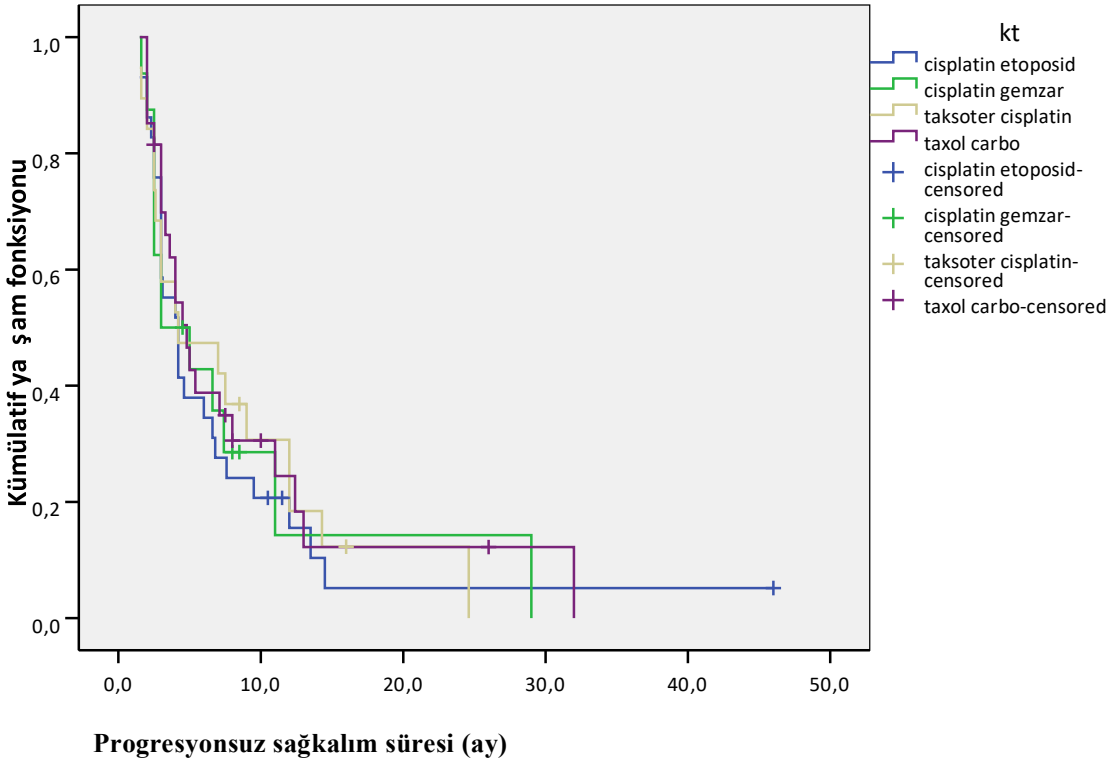
Gruplar arasında ortalama genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve 1 yıllık sağkalım tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5 Kemoterapi kollarına göre sağkalım

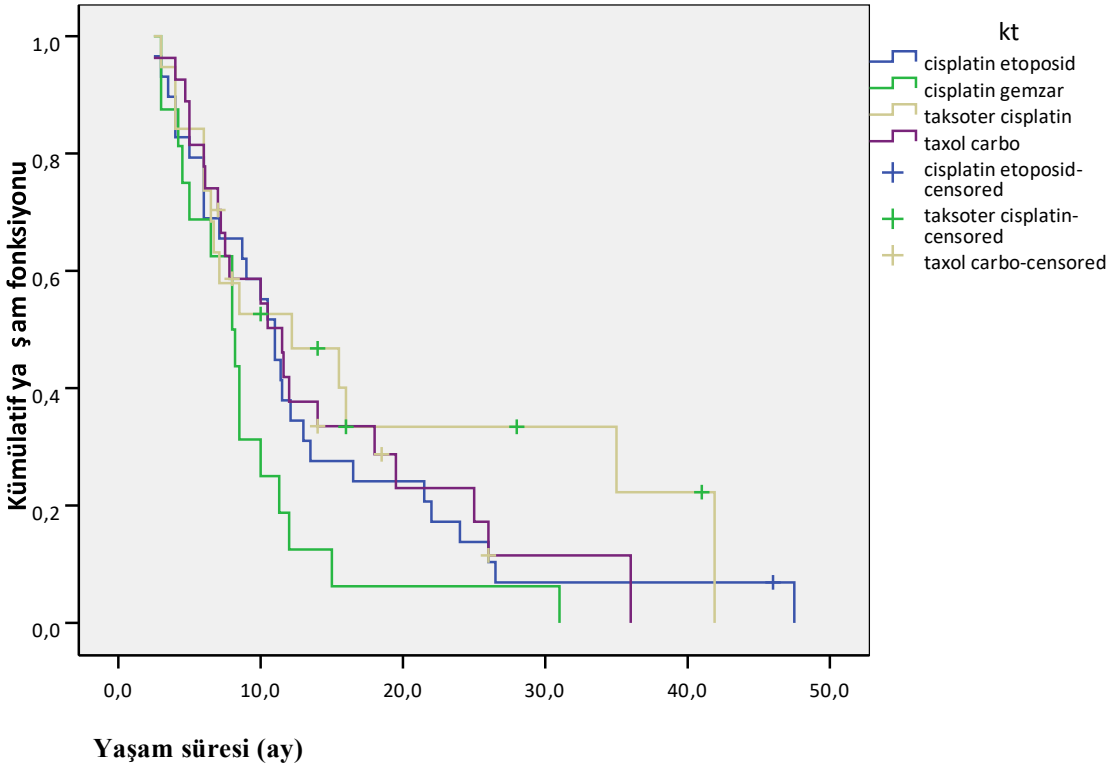
	GC	**PCb**	**EC**	**DC**
Progresyonsuz ortalama sağkalım (ay)	3	4.8	4.2	4.2
Ortalama sağkalım (ay)	8.0	11.5	11.0	12.2
1 yıllık sağkalım (%)	18.8*	37	37.9	52.6

* 1 yıllık sağkalımda GC kolu ile DC kolu karşılaştırıldığında p=0.039

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass



Şekil 1 Kemoterapi rejimlerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.



Şekil 2 Kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım ile ilişkisi.

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

Tartışma

Akciğer kanseri en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan kanserlerin başında gelmektedir[3,4]. Küçük hücre dışı akciğer kanserleri, tüm akciğer kanserlerinin %80'den fazlasını oluşturur. Çalışma sonucunda kemoterapi rejimleri arasında yanıt oranında, progresyonsuz sağkalımda ve ortalama genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 1 yıllık sağkalımda dosetaksel/sisplatin tedavisinin gemsitabin/sisplatin tedavisine oranla avantaj sağladığı tespit edildi.

Akciğer kanserli hastaların %85'inden fazlası başvuru sırasında inoperabl durumdadır. İnoperabl ileri evre ve metastatik (evre IIIB ve evre IV) KHDAK hastalarda birincil tedavi sistemik kemoterapidir. Bu evrelerde hastanın tedavi seçeneğinin belirlenmesinde en önemli faktör hastanın performans durumudur[9]. Performans durumu ECOG 0-1 olan olgularda standart tedavi kemoterapi kombinasyonudur[10]. Performans durumu 2 olan olgularda prognoz kötüdür ve ortalama sağkalım 4 aydır[11]. Bu hastalarda genellikle kemoterapi uygulaması mümkün olmamaktadır ve çalışmalarda da bu gruplar genellikle çalışma dışına alınmaktadır. Bizim çalışmamızda bu nedenle performans durumunun sağkalım üzerine istenmeyen etkisini en aza indirgemek amacıyla performans durumu 2 olan hastalar dahil edilmemiştir.

Yapılan meta-analizlerde ikili kombinasyon tedavileri, tekli kemoterapi tedavisi ile karşılaştırıldığında yanıt ve sağkalım açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilirken, 3'lü ilaç kombinasyonları incelendiğinde yanıt oranını arttırabileceği ancak sağkalıma etkisi olmadığı ileri sürülmüştür[12]. Çalışmamızda, bu çalışmalardan yola çıkarak günümüzde standart kabul edilen platin bazlı ikili kombinasyon tedavileri incelenmesi planlanmıştır.

Platin bazlı (sisplatin, karboplatin) kombinasyonlar sağkalıma etkisi olduğu bulunan ilk tedaviler olup, 1996 ''American Society of Clinical Oncology'ninde'' (ASCO) desteklemesiyle standart tedavide yerini almıştır[13,14]. Sisplatinin modern 3. jenerasyon ilaçlarla kombinasyonuyla ortalama sağkalım 8-10 aya ve 1 yıllık sağkalım da %35'e yükselmiştir.(13) Yapılan çalışmalarda bu oranın ECOG PS 0-1 olan hastalarda sınırlı olduğu saptanmıştır[15]. Çalışmamızda platinlerle, 3. jenerasyon ilaçları kombine eden gruplarda (GC, PCb, DC) 8-12,2 ay ortalama genel sağkalım süreleri ve %18,8-52.6 ay 1 yıllık sağkalım oranları elde edilmiş olup bu veriler literatür verileri ile uyumludur.

Literatürde karboplatin ve sisplatin bazlı kemoterapileri karşılaştıran metaanalizler mevcuttur[16]. Burada önemli olan konulardan birisi sisplatine göre daha düşük emetojenite ve nefrotoksisite riski olan karboplatinin sisplatine eşdeğer etki sağlayabilip sağlayamadığıdır. Bir meta-analizde sisplatinin 3. jenerasyon ilaçlarla kombinasyonu, karboplatinin kombinasyonuna göre sağkalımda sadece sınırlı bir üstünlük gösterilebilmiş olup[17], bu gözlem diğer başka bir çalışma ile de desteklenmiştir[18]. Yine bu çalışmalar sonucunda sisplatin bazlı rejimlerin karboplatin bazlı rejimlere göre yanıt oranı açısından çok az bir üstünlüğü olduğu söylenebilir. Üçüncü jenerasyon ajanların (gemsitabin veya taksanlar gibi) sisplatinle uygulanmasının, karboplatin bazlı tedavilere göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan avantajlı olduğu gösterilmiştir[19]. Çalışmamızda karboplatin kullanılan PCb grubu ile sisplatin kullanılan diğer üç grup arasında yanıt oranları ve ortalama sağkalım açısından fark olmaması literatür verileri ile uyumludur. ECOG 1594

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde PCb kolu ile GC, DC, PC kolları arasında yanıt oranı ve ortalama sağkalım arasında fark bulunmamıştır[20]. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde karboplatinin 3. jenerasyon bir ilaçla birlikte (paklitaksel gibi) kullanıldığında sisplatine alternatif olabileceğini göstermektedir. Önemli olan ikinci nokta, platin grubu ilaca en iyi eşlik edecek 3. jenerasyon ilacın hangisi olduğudur. İlk hat kemoterapide gemsitabinin etkinliği, yapılmış 2 çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birincisi; beş yüz yirmi iki hastayı içeren bir faz III randomize çalışmasıyla, gemsitabin/sisplatin (GC) ikili tedavisi, sisplatin tekli tedavisi ile karşılaştırılmış ve kombinasyonun tekli tedaviye göre yanıt oranında ve sağkalımda daha üstün olduğu bulunmuştur[21]. İkinci çalışma ise klasik bir tedavi olan etoposid/sisplatin (EC), GC ile karşılaştırılmış ve GC kolunda daha iyi yanıt oranı ve genel sağkalım elde edilmiştir[22]. Bu çalışmalar sonucunda gemsitabin/sisplatin ikili tedavisi ilk hat kemoterapi tedavisinde yerini almıştır. Bu iki ilacın beraber kullanımında artan ortak bir yan etki olmadığından ilaçlar tam doz kullanılabilmektedir. Hatta farklı ve potansiyel sinerjistik etki mekanizmaları olduğu da gösterilmiştir[23]. Bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlı fark olmasa da GC kolunda EC koluna göre daha iyi yanıt oranı saptanmıştır (%18,8'e karşı %13,8). Vaka sayısının artımı ile istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceğini düşündüğümüz bu farkın literatüre paralel olduğunu düşünmekteyiz.

Üçüncü jenerasyon ilaçlardan en umut verici olanlardan birisi de dosetakseldir. Faz III, TAX 326 çalışmasında; standart sisplatin/vinorelbin (VC) tedavisi dosetaksel/sisplatin (DC) ve dosetaksel/karboplatin (DCb) ile karşılaştırılmış ve dosetaksel içeren tedavilerde daha iyi tolerans ve hayat kalitesi gözlenmiştir[24]. DC tedavisi ile sağkalımda standart tedaviye oranla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (11,3 ay ile 10,1 ay; p=0.044). Bu çalışmada DC kolunda %46 olarak saptanan 1 yıllık sağkalım bizim çalışmamızda %52,6 olarak saptanmıştır. DC kolunda saptanan %31,6 cevap oranı ile aynı sonucu elde etmemizin nedeni performans durumu 0-1 olan hastaların alınması ve ilaçların aynı doz ile uygulanması gibi benzer metodoloji kullanımı olabilir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da DC kolunda diğer 3 gruba göre yüksek total yanıt oranları, genel sağkalım oranları ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan 1 yıllık sağkalım avantajı ile yukardaki çalışmayı desteklemektedir. Sonuçta ileri evre ve metastatik KHDAK vakalarında DC tedavisi tolerabl ve muhtemelen diğer bazı platin+ 3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarına üstündür.

Yapı olarak çalışmamıza oldukça benzeyen ECOG 1594 çalışması ileri evre KHDAK tedavisinde önemli bir aşamayı gerçekleştirmiştir (20). Bu randomize faz III çalışması olan ECOG 1594'te GC, DC, PCb tedavileri; çalışmanın standart protokolü olan paklitaksel/sisplatin (PC) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Toplam 1200 hastada cevap oranı, ortalama sağkalım ve 1-2 yıllık sağkalım açısından fark bulunmazken, GC kolunda progresyonsuz sağkalımda önemli bir avantaj sağlanmıştır[25]. Kemoterapiye yanıt incelendiğinde, toplam yanıt oranları; GC kolunda %21, DC kolunda %17,3 ve PC kolunda %21,3, PCb kolunda %15,3 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TAX 326[24] ve SWOG 9509[26] çalışmaları, ECOG 1594[20] çalışması ile karşılaştırıldığında cevap oranı ve ortalama sağkalım bakımından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da cevap oranı incelendiğinde, DC kolunda elde ettiğimiz cevap oranı %31,6 ECOG 1594'e göre daha yüksek bulunmuş olup, diğer 3 kolun

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

cevap oranları faz III çalışma verileri ile oldukça benzerdir. Vaka sayısının arttırılması durumunda daha da netleşecek olan bu numerik farkların ileri çalışmalarla daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. PC kolu ile karşılaştırıldığında grade ¾ trombositopeni, anemi ve renal toksisite, GC kolunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da trombositopeni kemoterapi kolları arasında karşılaştırıldığında GC kolunda diğer tedavi kollarından anlamlı yüksek bulundu. Ancak yaptığımız çalışmada uygulanan GC rejimini ECOG 1594 çalışmasıyla karşılaştırırsak; sisplatin aynı doz ve protokolle uygulanırken ECOG 1594'te gemsitabin 1000 mg/m^2 1+8+15 gün olarak daha yüksek kümulatif dozda uygulanmıştır. Bu durum GC rejiminin uygulanması sırasında trombositopeniye dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. ECOG 1594 çalışmasına göre, TAX 326 çalışması ve çalışmamızda daha iyi sonuç elde edilmesinin nedeni ECOG çalışmasında evre IV hastaların oranının (ECOG 1594: % 87, TAX 326:% 66.6, çalışmamızda:% 72.5) daha fazla olması olabilir. Bu çalışmaların verileri ve çalışmamızın sonuçları birlikte ele alındığında platinum+3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarının benzer etkide olduğu görülmektedir. Faz III çalışma verisi olarak bir platin+3. jenerasyon kombinasyona üstünlüğü gösterilen kombinasyon DC olup (TAX 326) çalışmamızın sonuçları bu görüşü desteklemektedir.

ECOG 1594'e benzer bir çalışma olan 600 hastalık 'The Italian Lung Cancer Project' (ILCP) faz III çalışmasında; sisplatin/vinorelbin, PCb ve GC kemoterapi rejimleri karşılaştırılmış ve cevap oranları sırasıyla %30, %32 ve %30 olarak bulunmuş; çalışma sonucunda cevap oranları, ortalama sağ kalımlar ve 1 yıllık sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır[27]. Bu çalışmada PCb kolunda paklitaksel 225 mg/m^2 olarak uygulanmıştır ve bizim çalışmamız paklitaksel dozu daha düşük (175 mg/m^2 'a karşı 225 mg/m^2) uygulanmasına rağmen PCb kolunda 1 yıllık sağkalımda benzer sonuçlar elde edilmiştir (ILCP'de %43, çalışmamızda %44,4). Ancak GC kolunda gemsitabin ve sisplatin benzer protokolle uygulanmasına rağmen, daha düşük sağkalım (ILCP 9,8 ay, bizim çalışmamızda 8 ay) ve cevap oranı (ILCP %30, bizim çalışmamızda %18,8) elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda GC kolunda cevap oranında ve sağkalımda diğer çalışmalara göre daha düşük sonuç elde etmemizin nedeni bu grupta hasta sayısının az olması ve evre 4 hastaların oranının (%81.2) fazla olması olabilir. ILCP çalışmasında grade ¾ nötropeni, anemi, bulantı, kusma VC kolunda daha sık gözlenirken, grade ¾ trombositopeni ise PCb ve çalışmamızda olduğu gibi GC kollarında daha sık gözlemlenmiştir.

Le Chevalier ve ark.[28] tarafından yapılan, gemsitabin/platin kombinasyon tedavisini diğer platin bazlı kemoterapiler ile karşılaştıran 5000'den fazla hastanın katıldığı meta-analizde; gemsitabin bazlı kemoterapide progresyonsuz sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olması ($p<0.001$) nedeniyle gemsitabin/sisplatin kombinasyonu diğer platin bazlı kombine kemoterapilere oranla daha üstün olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu analizde özellikle yarar görülen gruplar, karşılaştırma grubunda platin+2. jenerasyon ilaç kombinasyonlarının olduğu gruplardır. Çalışmamızda GC kolunun verileri göz önüne alınarak bu meta-analiz verilerini destekler bir özellik saptanmamaktadır. Bunun nedeni hasta sayısının azlığı olabileceği gibi, meta-analizlerin bazı çalışmaların metodolojik hatalarını belirginleştirme ve arttırma şeklindeki bir yanılgı olabilir. Konunun faz III verilerle incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda EC gibi eski bir rejime göre, diğer platin+3. jenerasyon ilaçların

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

(GC, PCb, DC) üstünlük göstermemesi de başta ilginç gelebilir. Ancak literatürde benzer bulgular mevcuttur. Belani ve ark.'larının[19] yaptığı bir faz III çalışmada EC tedavisi ile PCb tedavisi karşılaştırıldığında, çalışmamız ile benzer olarak PCb kolunda sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Yine de bu sonuçlara karşıt verilerin çokluğu ve matür oluşu, EC tedavisinin platin+3. jenerasyon rejimlere eşdeğer olduğunu kesin olarak ileri sürmeyi güçleştirmektedir.

Sonuç olarak; inoperabl ileri evre (evre IIIB) ve metastatik (evre IV) KHDAK'nde bilinen küratif tedavisi olmamasına rağmen, semptomlarda iyileşme sağlayıp hayat kalitesini arttırması ve sağkalımı uzatması amacıyla sistemik kemoterapi önerilmektedir. Kemoterapi verilmesinde en önemli etken hastanın performans durumudur. Performans durumu iyi olan hastalarda en uygun kemoterapi seçimi günümüzde halen tartışmalıdır, ancak en sık tercih edilen platin ve 3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarıdır. Günümüzde kullanılan ve çalışmamızda incelediğimiz platinum içeren 4 farklı kombinasyon rejimi içerisinde platinum/taksan kombinasyonları ve özellikle dosetaksel/sisplatin kombinasyonu tolerabl ve etkin olarak gözükmektedir. Ortalama sağkalım ve kemoterapiye yanıtta birbirlerine üstünlüğü olmayan mevcut tedavilerde hematolojik yan etkiler değerlendirilirken farklılıklar gözlemlenmesi hastalara özgü bireysel değerlendirmelerin yapılarak tedavi verilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle KHDAK'nde moleküler patogenezin daha ayrıntılı anlaşılması ile tedaviye girecek olan yeni hedeflenmiş moleküllerin kemoterapi ile uygulanmasını inceleyen, farklı ilaçların etkinliğini de inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Bilgilendirme:

Bu çalışma, "Lokal ileri metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi sonuçları ve farklı kemoterapi rejimlerin karşılaştırılması" isimli tezimden üretilmiştir. Bu vesileyle, 2019 yılında vefat eden tez danışmanım, hocam, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kurucu Başkanı Prof. Dr. Osman Manavoğlu'nu sevgi ve saygıyla anıyorum.

Kaynaklar

1. Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, Fedewa SA, Pinheiro PS, Tortolero-Luna G, et al. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):425-45.
2. Şencan İ. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara. 2015.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30.
4. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer. 2001;37(1):83-92.
5. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-

small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2000;27(3):145-57.
6. Kris MG, Tonato M. New approaches in the treatment of non-small cell lung cancer: taxanes in the treatment of NSCLC: pathways to progress. Lung Cancer. 2002;38 Suppl 4:1-3.
7. Shimizu T, Saijo N. [Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment]. Nihon Rinsho. 2003;61(6):937-42.
8. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47(1):207-14.
9. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(3):439-45.
10. Friedlaender A, Banna GL, Buffoni L, Addeo A. Poor-Performance Status Assessment of Patients with Non-small Cell Lung Cancer Remains Vague and Blurred in the Immunotherapy Era. Curr Oncol Rep. 2019;21(12):107.
11. Bahij R, Jeppesen SS, Olsen KE, Halekoh U, Holmskov K, Hansen O. Outcome of treatment in patients with small cell lung cancer in poor performance status. Acta Oncol. 2019;58(11):1612-7.
12. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. Cancer. 2003;98(4):779-88.
13. Bunn PA, Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? J Clin Oncol. 2002;20(18 Suppl):23S-33S.
14. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 1997;15(8):2996-3018.
15. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, Dornoff W, Drings P, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 1997;8(6):525-9.
16. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. J Thorac Oncol. 2007;2(9):845-53.
17. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22(19):3852-9.
18. Lew JB, Simms K, Smith M, Lewis H, Neal H, Canfell K. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand. PLoS One. 2016;11(5):e0151619.
19. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol. 2005;16(7):1069-75.
20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.
21. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2000;18(1):122-30.
22. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999;17(1):12-8.
23. van Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, Bergman AM, Kuiper CM, Vermorken JB, et al. Mechanisms of synergism between cisplatin and gemcitabine in ovarian and non-small-cell lung cancer cell lines. Br J Cancer. 1999;80(7):981-90.
24. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol. 2003;21(16):3016-24.
25. Jensen PB, Holm B, Sorensen M, Christensen IJ, Sehested M. In vitro cross-resistance and collateral sensitivity in seven resistant small-cell lung cancer cell lines: preclinical identification of suitable drug partners to taxotere, taxol, topotecan and gemcitabin. Br J Cancer. 1997;75(6):869-77.
26. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2001;19(13):3210-8.
27. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002;20(21):4285-91.

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass

28. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer. 2005;47(1):69-80.

©Copyright 2020 by Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi - Available online at http://dergipark.gov.tr/jocass