

## İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERLERİNDE PALYATİF KEMOTERAPİ

Aytuğ ÜNER\*

Küçük hücreli ya da dışı akciğer kanserlerinde uygulanan tedavilere rağmen ölen olgu sayısı ABD'de 1 yılda tanı konan hastaların % 90'ına ulaşmaktadır. Bu derece yüksek ölüm oranı, yapılan tedavilerin büyük ölçüde palyatif anlamda olmasını sonuçlamaktadır (1-5).

Palyatif tedavilerin küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde yaşam sürelerine katkıları çok sınırlı süreçler olup, yeni ilaçlarla yapılan çalışmalarda da daha uzun süreler elde edilememiştir. Bu nedenle olsa gerektir ki yeni ilaçlarla yapılan çalışmalarda, eski çalışmalarda hedeflenen tümör yanıtı, yanıt süreleri, toksisite ve yaşam süreleri gibi önemli kriterler yanısıra, sürdürülen yaşamın kalitesi ve tedavi maliyetleri gibi yeni değerlendirme kriterleri de dikkate alınır olmuştur. Bir başka kriter de yaşlı hasta popülasyonundaki ilaç uygulamaları olmuştur. Gerçekten, kanserdeki toksik ilaç tedavilerinde yaşlı hasta popülasyonu, gerek sayısal manada gerekse ilaç tolerabilitesi yönünden önemli bir yer almaktadır (1,5).

Palyatif kemoterapilerin küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde yaşam sürelerine katkılarının minimal olmasına karşın, kemoterapiye sensitif olmalarından dolayı küçük hücreli akciğer kanserlerinde yaygın evre hastalarda yaşam süreleri kemoterapi ile 5-6 kat artırılabilir (tedavi edilmeyen olgularda 1.5-2 aya karşın, kemoterapi alan olgularda 8-10 ay) (3,5). Bu iki grup hastalığın keskin klinik farklılığından dolayı yapılan palyatif tedaviler, alınan sonuçlar ve prognoz açısından ayrı irdeleme daima uygun olacaktır.

### İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE PALYATİF KEMOTERAPİ

Klasik bilgi olarak bu grup hastalardaki ilaç yanıtları % 30-40'ı aşmazken, yeni ilaçlarla yapılan çalışmalarla yine yeni bir konsept olarak hasta semptomlarının geriletilmesi ya da ortadan kaldırılması değerlendirilmelere alınarak bu sayede % 70'lere

varan sonuçlar elde edilir olmuştur (1). İlaç toksisiteleri Standart Toksite Değerlendirme kartları ile değerlendirilirken bu toksisitelerin ve yanıt veren ya da vermeyen tümörün hasta üzerindeki etkilerinin hastanın kendisi tarafından ifade edilmesini sağlayan Yaşam Kalitesi Skorlama testleri de son çalışmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Bu değerlendirme yöntemleri subjektif olduğundan, sağlık ekibi sorgulaması yerine hastaların kendileri tarafından kaydedilmeleri, sınıflama ve değerlendirme açısından sağlık ekibine zorluk çıkarsada daha anlamlı olmaktadır. Bu testlere en iyi örnek EORTC, "The European Organisation for the Research and Treatment of Cancer" tarafından geliştirilen QLQ-C30'dur (5). Hayat kalitesi değerlendirme testlerinin önem kazanıyor gibi gözükmelerine rağmen bir araştırmanın sonuçları ilginçtir. Dört Onkoloji dergisinde 1980-1995 yılları arasında yer alan 871 çalışmadan yalnızca 13'ünde yaşam kalitesi değerlendirmeye alınmıştır. Bunlardan da yalnızca 4 çalışmada değerlendirme sonuçları yeterli olarak elde edilmiştir (6). Yeni ilaçlarla yapılan çalışmalarda yaşam sürelerindeki artış temel hedef olmaya yetmediğine göre yaşam kalitesi değerlendirmeleri palyatif amaca uygun olarak ön planda tutulmalıdır (7).

Palyatif kemoterapilerde bir başka değerlendirme alanı Maliyet Analizleri'dir. Palyatif tedaviler alanında kemoterapiler yüksek maliyetler içermektedirler. Buna rağmen maliyet analizini içeren bazı çalışmalarda, yapılan kemoterapilerin, radyoterapi ihtiyacını azalttığı, hastanede kalış sürelerini azalttığı, hatta bir çalışmada 1 yıllık hasta bakımı içinde % 10'dan az bir yer tuttuğu ifade edilmektedir (8).

Ülkemizde hasta bakımı, sağlık ekibi harcamaları, hastane masraflarının yurt dışı merkezlere göre olağan üstü düşük olduğu akılda tutulursa, bu tutarlı çalışmaların sonuçlarının ülkemiz koşullarına uyarlanması zor gözükmektedir. Ülkemizde tam tersine kemoterapi maliyetleri önemli bir yer tutmaktadır.

### Palyatif Kemoterapiler ve Destekleyici Tedavilerin

**Karşılaştırılması:** Bu konuda en temel çalışmalardan birisi çok merkezli Kanada çalışması olup PV (sisplatin-vindezin) ve CAP (siklofosamid, adriamisin, sisplatin) alan hasta grupları destek tedavisi alan grupla karşılaştırılmıştır. Tüm hasta gruplarında medyan hasta yaşam süreleri sırası ile 32.6, 24.7 ve 17 hafta olarak bulunmuştur. Kemoterapi alan her iki hasta grubunda hasta yaşam süreleri istatistiksel anlama sahip derecede uzundur (9). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde 1991 yılı sonuna kadar yapılmış olan bütün randomize kemoterapileri bir araya toplayan

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı  
ANKARA

meta-analizin ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserleri bölümünde, 1190 hasta içeren 11 çalışmada, yalnız destekleyici tedaviye karşı sistemik kemoterapinin rolü incelenmiştir. Çalışmalardan bir tanesinde yalnızca metastatik hastalık, diğerlerinde ise metastatik hastalıkla birlikte lokal yaygın hastalığı olanlar yer almıştır. Bir çalışmada tek ajan etoposid, iki çalışmada uzun dönem alkilleyici ajan ve 778 hasta içeren 8 çalışmada ise sisplatin içeren kombinasyonlar kullanılmıştır. Meta-analiz sonucunda uzun dönem alkilleyici kullanılmasının yaşam süresini kötü yönde etkilediği, buna karşın sisplatin içeren rejimlerin ise, ölüm riskini % 27 oranında azalttığı, medyan sağkalımı 1.5 ay kadar uzattığı saptanmıştır (10). Bu meta-analizin sürdürülen güncellemesinde de sonuç aynı olup, yıllık ölüm oranları azalışı % 10'dur (11). Benzer sonuçlar başka meta-analizlerde de gösterilmiştir (12,13).

#### **Sisplatinli ve sisplatin-siz rejimlerin karşılaştırılması:**

Bu konudaki klasik bilgi halen değişmemiş olup, sisplatin içermeyen rejimlerin içeren rejimler kadar etkin olmadığı bir çok çalışmada görülmektedir (10,11). Çok yakın zamanda sunulan randomize bir EORTC çalışmasında paklitaksel-gemcitabin kolu, aynı ilaçların sisplatin ile olan kombinasyonlarının kullanıldığı kollardan düşük yaşam sürelerine sahip bulunmuştur (EORTC Trial 8975). Bu çalışmada medyan yaşam süreleri sisplatin-paklitaksel, sisplatin- gemcitabin ve paklitaksel-gemcitabin kollarında sırası ile 8.1, 8.8 ve 6.9 ay olarak bulunurken, 1 yıllık yaşam oranları (% olarak) yine sırası ile 36, 33 ve 26.5 bulunmuştur. İstatistiksel fark bulunmasa da sisplatin-siz rejimin etkinlik düşüklüğü görülmüştür (14). Randomize bir başka çalışmada (Spanish Lung Cancer Group phase III trial-GEPC/98-02), sisplatin içermeyen gemcitabin-vinorelbin kolu (ardından aynı kola ifosfamid-vinorelbin ardışık tedavi etkinliğini ölçmek üzere verilmiştir), sisplatin-gemcitabin ve sisplatin- gemcitabin-vinorelbin kollarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük etkili bulunmuştur. Yanıt oranları sırası ile (% ile) 26, 43 ve 39 olarak saptanmıştır (15).

**Yeni ilaçlarla yapılan üstünlük ispatına yönelik çalışmalar:** Tek ajan, ikili ve çoklu kombinasyonların karşılaştırılmaları seksenli yılların çalışmaları irdelendiğinde sisplatin içeren rejimlerden iki ajanlı rejimlere (vinblastin, etoposid veya vindezin ile kombine) % 20-30 oranında yanıt alındığı görülmektedir. Medyan yaşam süreleri 6-8 aydır (1). Üç ilaçlı kombinasyonlardan CAP ve MVP (mitomisin-vinblastin- sisplatin) geçmişte en çok kullanılmış olan rejimlerdir. Bunlardan CAP tedavisine % 15-20 objektif

yanıtlar bildirilirken (9), MVP kombinasyonuna % 30'lar civarında yanıtlar bildirilmiştir (16). Daha sonra kullanıma girmiş olan, sisplatinin yanında ifosfamid de içeren MIC (mitomisin-ifosfamid, sisplatin) ve ICE (ifosfamid-sisplatin-etoposid) kombinasyonlarına da MVP'dekilerden biraz daha yüksek objektif yanıt oranları bildirilmektedir (MIC için % 40-69, ICE için % 26-40) (17,18). Ancak, MIC, MVP ve EP (etoposid-sisplatin)'in karşılaştırıldığı üç kollu prospektif randomize bir çalışmada, MIC ve MVP tedavilerine EP'dekinden daha iyi cevap alındığı (sırasıyla % 40 ve % 36'ya karşı % 23) ve aradaki farkın önemli olduğu gösterilmiştir (19).

Doksanlı yıllarda küçük hücreli dışı akciğer kanserinde devreye giren yeni ilaçlar randomize çalışmalarda destekleyici tedavilerle karşılaştırıldılar. Paklitaksel, doketaksel ve vinorelbin destekleyici tedaviler karşısında anlamlı yaşam süresi avantajlarına sahip bulundular (20-22). Gemcitabin ise yapılan randomize bir çalışmada medyan ve 1 yıllık yaşam süreleri açısından destekleyici tedaviye üstün bulunamamıştır (23). Yeni ilaçların sisplatin ile kombinasyonları son yılların etkin ve klasik tedavileri olurken, bu yeni kombinasyonların tek başına sisplatin ya da eski klasik ikili kombinasyonlar olan sisplatin-etoposid, sisplatin-vindezin, sisplatin-vinblastin'e üstünlükleri gösterilmiştir (Tablo I). Le Chevalier ve arkadaşları, çalışmalarında vinorelbin'in sisplatin ile kombinasyonunda vindezin ile kombinasyonuna ve tek başına vinorelbin'e üstünlük saptamıştır (24). Bonomi ve ark., "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) çalışmasında 15 yıllık sisplatin-etoposid kombinasyonuna sisplatin-paklitaksel üstünlüğünü kanıtlarken, yüksek doz paklitaksel'in avantaj getirmediğini de ortaya çıkarıyordu (135 mg/m<sup>2</sup> 24 saat infüzyona karşın 250 mg/m<sup>2</sup> 24 saat infüzyon). Wozniak ve ark. "Southwest Oncology Group" (SWOG) çalışmalarında, Le Chevalier çalışmasına paralel sonuçlar elde etmişlerdir (26). ABD'de sisplatin kadar etkili fakat daha tolerabl olması nedeniyle karboplatin, paklitaksel ile kombine edilmeye ve kullanılmaya başladıktan sonra Kelly ve ark. bu popüler kombinasyonu sisplatin-vinorelbin ile SWOG çalışmasında karşılaştırdılar. İlginç olarak 2 kombinasyon arasında hiçbir avantaj farkı olmadığı gibi, yanıt oranları ve medyan yaşam süreleri aynıydılar (27). "Italian Lung Cancer Project Trial" çalışmasıyla adeta ECOG ve SWOG çalışmalarına onay verdirici sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada sisplatin-gemcitabin, sisplatin-vinorelbin ve karboplatin-paklitaksel alan gruplar karşılaştırılmış ve kombinasyonlar arasında yanıt, medyan yaşam süresi, 1 yıllık yaşam oranları bakımından fark bulunamamıştır (28).

**Tablo I:** Yeni ajanlar ve sisplatin randomize çalışmaları.

Yazar ve protokol	Yanıt (%)	Medyan yaşam süresi (ay)	1 yıllık yaşam(%)
Le Chevalier, 1994			
Vinorelbin	14	7.2	35
Sisplatin - Vindesin	19	7.4	35
Sisplatin - Vinorelbin	30	9.3	40
Bonomi, 1996			
Sisplatin - Etoposid	12.5	7.6	32
Sisplatin - Paklitaksel	25	9.5	37
Sisplatin - Paklitaksel (G-CSF)	28	10.1	40
Wozniak, 1998			
Sisplatin	12	6.0	20
Sisplatin - Vinorelbin	26	8.0	36
Sandler, 1998			
Sisplatin	9	7.6	26
Sisplatin - Gemsitabin	31	8.7	39
Kelly, 1999			
Karboplatin- Paklitaksel	27	8.0	36
Sisplatin - Vinorelbin	27	8.0	33

Daha önce vurgulanan randomize “Spanish Lung Cancer Group” çalışması da sisplatin-siz rejimin dezavantajını belirtmek yanısıra, üçlü sisplatin-gemsitabin-vinorelbin kolunun, ikili sisplatin-gemsitabin koluna bir üstünlüğü olmadığını, üstelikde daha toksik olduğunu göstermiştir (15). “EORTC trial” 8975’de yine benzer tarzda kombinasyonlar arasında fark bulunamaması ile sonuçlanmıştır (14). Yeni ilaçlarla ilgili 4 kombinasyonu karşılaştıran geniş bir randomize çalışma da ECOG 1594’dür. Bu çalışmada sisplatin-paklitaksel, sisplatin-gemsitabin, sisplatin-doketaksi ve karboplatin-paklitaksel kombinasyonları karşılaştırılmış, medyan yaşam süreleri sırası ile 7.8, 8.8, 7.4 ve 8.2 ay, 1 yıllık yaşam oranları (%) yine sırası ile 31, 36, 31 ve 35 olarak bulunmuştur. Sisplatin-gemsitabin kolunda hastalısız yaşam süresinde bir avantaj sağlansa da tedavi kolları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (29). Yeni tedavilerin birbirinden çok farklı olmadığını gösteren bu çalışmalar yanısıra bazı kombinasyonları ön plana getiren çalışmalarda vardır. Comella ve arkadaşları 180 hastalık çalışmalarında sisplatin-gemsitabin-vinorelbin, sisplatin-gemsitabin ve sisplatin-vinorelbin tedavilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada sisplatin-gemsitabin-vinorelbin kolu avantajlı (medyan yaşam süresinde en zayıf kol sisplatin-vinorelbin’e 3 aydan fazla fark) bulunmuştur. Bu tedaviyi alan hastalar sisplatin-gemsitabin alanlardan da avantajlı gözüküyorlardı (30). Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir başka çalışmada da doketaksi-sisplatin kombinasyonu, sisplatin-vinorelbin ve doketaksi-karboplatin’e üstünlük kuruyor ve yaşam süresi avantajı getiriyordu. Bu avantaja yakından bakılacak olursa 0.9 ay medyan yaşam süresi farkı, % 5 bir yıllık yaşam oranı farkı

görülmekteydi (31). Bu çalışmadan çıkan bir başka sonuç sisplatin’in karboplatin’e üstünlüğüydü, bu sonuca bir başka çalışma ile de varılıyordu (Pan-European trial) (32). Sonuç olarak, bir çalışmada öne çıkan ilaç, başka bir çalışmada geri planda kalabilmekte, bu da konuya netlik getirmemektedir.

**Yaşlı hastalarda palyatif kemoterapi:** Yaşlı hasta popülasyonundaki akciğer kanserlerinde kemoterapi uygulaması tolerabilite açısından zorluk taşımaktadır. Bu grupta yapılan “Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group” (ELVIS) çalışmasında Gridelli ve arkadaşları monoajan olarak vinorelbin’i destekleyici tedaviyle karşılaştırmışlardır. Vinorelbin alan grupta yaşam süreleri destekleyici tedavi alanlara göre anlamlı olarak düzelmiştir (22). Yine Gridelli ve arkadaşları “Multicenter Italian Lung Cancer Study (MILES) çalışmasında yaşlı hastalarda vinorelbin ve gemsitabin’i monoajan olarak ve üçüncü kolda ikisini kombine olarak kullanmış, polikemoterapinin monoajanlara üstünlüğünü kanıtlamayı amaçlamışlardır. Sonuçta kombinasyonun monoajanlara üstünlüğü bulunamamıştır. Bu çalışmada hedef vinorelbin ve gemsitabin karşılaştırılması olmamıştır. Vinorelbin, gemsitabin ve kombinasyonun medyan yaşam süre (ay) ve 1 yıllık yaşam oranı (%), değerleri sırası ile 8.8-41, 6.6-26 ve 7.6-31 olarak bulunmuştur (33).

#### Son durum:

- Kemoterapi destekleyici tedaviye,
- Sisplatin karboplatin’e,
- Sisplatinli kombinasyon sisplatin içermeyen kombinasyona ,
- Sisplatinli kombinasyon tek ajan sisplatin’e üstün gözükmemekte,
- Üçlü tedaviler ikili kombinasyonlara,
- Yeni ilaçlar birbirlerine üstün gözükmemektedir.

Arayışlar sürerken yaşam kalitesi ve tedavi maliyeti ana hedef olmalıdır.

## İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİNDE PALYATİF KEMOTERAPİ

Küçük hücreli akciğer kanserleri kemosenitif tümörler olup, % 75 olgu kemoterapiye yanıt vererek küratif amaca hizmet eder. Fakat yalnızca % 10 olgu 2 yıl yaşarken, çoğu olgu ilk birkaç ayda nüks gösterir, medyan sağ kalım yaygın evre hastalıkta 6-12 aydır, bu nedenle kemoterapi bu hastalıklarda palyatif büyük bir öneme sahiptir (1-5). Hastalıkta 2 ya da daha fazla

ilaçtan oluşan polikemoterapi etkindir, % 20-30 tam yanıt elde edilebilir. Çok ilaçlı kombinasyonların tek ilaca üstünlüğü ispatlanmıştır (34-36). Kullanılan tedaviler EP (etoposid-sisplatin/karboplatin), CAV (siklofosamid-adriamisin-vinkristin), CAVE (siklofosamid-adriamisin-vinkristin-etoposid), ACE (adriamisin -siklofosamid-etoposid) ve ICE (ifosfamid-karboplatin-etoposid) tedavileridir. CAV ve EP'nin klinik etkinlikleri randomize çalışmalarda da karşılaştırılmıştır. EP'ye yanıt oranı biraz daha yüksek bulunmakla birlikte sağkalım avantajı bulunmamıştır. Bu iki kombinasyonun "cross-over" kullanımlarında ise ilginç bir gözlem mevcuttur. Hastalara CAV'dan sonra nükslerde EP, EP'den sonra nükslerde ise CAV verilmiştir. Fakat, birinci gruptaki nükslerde ikinci kemoterapiye (EP) yanıt oranının diğerine göre (CAV'a göre) 2 misli olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, iki grup arasında sağkalım farkı da bulunmamıştır (37). Dörtlü ilaç kombinasyonlarının ikili ya da üçlü kombinasyonlara üstünlüğü yapılan çalışmalarda ispatlanamamıştır. "Medical Research Council Lung Cancer Working Party" çalışmasında 310 hasta ECMV(etoposid-siklofosamid-methotreksat-vinkristin) ve EV (etoposid-vinkristin) tedavileriyle karşılaştırılmış medyan yaşam süreleri sırası ile 141 ve 137 gün, 1 yıllık yaşam oranları % 12 ve 10 bulunmuştur. Toksikite artışı görülen dörtlü uygulamanın bir üstünlüğü bulunamamıştır (38). Aynı grup ECMV ile ifosfamid-etoposid ikilisini de karşılaştırmış, yine fark bulunamamıştır (39) Küçük hücreli akciğer kanserlerinde yoğun alterne tedaviler, büyüme faktörleri destekli intensif tedaviler ve büyüme faktörleri ve otolog kemik iliği destekli yüksek doz tedaviler son yıllarda yaşam sürelerini uzatmayı hedefleyen çabalaradır. Yapılan çalışmalarda böyle tedavilerin klasik standart EP ya da CAV tedavilerine bir üstünlüğü gösterilememiştir (40-44). Akla gelen bir başka soru optimal kemoterapi kür sayısı ya da süresinin ne olduğu ve idame tedavisinin yaşam sürelerini uzatıp uzatmayacağıydı. Bugün için palyatif kemoterapi süresinin belirli olduğu söylenemez ama 6 ay üzerinde bir sürenin pozitif katkısı yok gibi gözükmektedir. İdame tedavisi ile ilgili 1980'den günümüze kadar 13 randomize çalışma vardır, birisi yaşam süresi avantajı, 5'i alt hasta gruplarında bazı yaşam süresi avantajları, 1'i tersine kısa yaşam süresi, kalan 6'sı istatistiksel anlamsız sonuçlar veriyordu. Böylece etkin olmadığı gösterilmiş oluyordu (39,45-49). Kurtarma tedavilerinde, intravenöz polikemoterapilerden daha az etkili de olsa, özellikle kötü performanslı hastalarda ucuzluk ve uygulama kolaylığı nedeni ile oral etoposid uygulamaları önemli bir seçenektir. Uzamış düşük doz 50 mg/m<sup>2</sup>/gün 14-21 günlük, ya da 200 mg/gün 5 günlük uygulama tarzları vardır (50).

**Yeni ilaçlarla uygulamalar:**Kamptotesinler (topotekan ve irinotekan), taksoidler (paklitaksel ve doketaksel), vinorelbin, ve gemsitabin küçük hücreli akciğer kanserleri kemoterapilerinde kendilerine yer arayan yeni ilaçlardır. Topotekan'ın nüks eden yada direnen olgularda ikinci bir seçenek olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır (51). Fakat CAV ile topotekan'ı karşılaştıran randomize bir çalışmada yanıtlar ve yaşam sürelerinde fark bulunamayıp,sadece semptomların palyasyonunda topotekan'ın daha iyi gözükmesi ilginçtir (52). Buna karşın diğer kamptotesin olan irinotekan ile yapılan bir çalışmada sisplatin ile kombine edildiğinde % 84 total yanıt, % 29 tam yanıt (sınırlı + yaygın evre) elde edilmiştir (53). Bu çalışma sisplatin-irinotekan kombinasyonunun standart tedavi olan PE ile randomize karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmaya zemin hazırlamıştır. Sonuç yine dikkat çekici olmuş, yeni kombinasyonda yaşam süreleri anlamlı ölçüde avantajlı bulunmuştur (411 güne karşın 282 gün). Bu sonucu onaylamak için Kuzey Amerika randomize çalışmaları planlanmıştır. Sisplatin-irinotekan kombinasyonu ileri evre küçük hücreli akciğer kanserlerinde yeni standart adayı gibi durmaktadır (54).

Paklitaksel ile tek başına % 34-64 yanıt oranlarına ulaşılmaktadır (ECOG), (55). Karboplatin (AUC: 6) ve oral etoposid ile kombinasyonda 200mg/m<sup>2</sup> dozda kullanılmış, yaygın evrede % 84 (% 21 tam) yanıt, sınırlı evrede % 98 yanıt (%71'i tam yanıt) elde edilmiştir.Yaygın evrede medyan yaşam süresi düşük doz paklitaksel kullanıma göre 3 ay uzamıştır (56).

#### Son durum:

- Kemoterapi destekleyici tedaviye,
- Polikemoterapi monokemoterapiye (örn.oral etoposid),
- İkinci basamakta CAV'e dirençli olgularda PE, PE'e dirençli olgulardaki CAV etkinliğine, üstün gözükmemekte,
- Çoklu tedaviler ikili kombinasyonlara,
- Alterne, hibrid, G-CSF/GM-CSF-kök hücre destekli yüksek doz tedaviler ve idame tedavileri standart tedavilere,
- Altı aydan uzun tedaviler, 6 aylık tedavilere üstün gözükmemektedir,
- Yeni ilaçlarla arayış sürerken irinotekan, topotekan, paklitaksel dikkat çekmekte, oral etoposid ucuz ve kolay uygulanabilir olarak kötü performanslı hastalarda seçenek olarak devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-Small Cell Lung Cancer. Murren J, Glatstein E, Pass HI. Small Cell Lung Cancer. In: DeVita Jr. V.T, Hellman S, Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2001;925-983,983-1018.
2. Figlin R, Cameron RB, Turrisi III AT. Non-Small Cell Lung Cancer. Lassen U, Hansen HH. Small Cell Lung Cancer. In: Haskell CM. Cancer Treatment. 5th Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2001;598-628,629-639.
3. Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee JS, Stevens CW, Komaki R, Roth JA. Cancer of the Lung . In: Bast Jr, R.C, Kufe D.W, Pollock R.E, Weichselbaum R.R, Holland J.F, Frei, III, E.Cancer Medicine. 5th Ed. B.C. Decker Inc., Hamilton-London. 2000;1227-1292.
4. Hansen HH, Pappot H. Primary malignant tumours of the lung and pleura. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB. Textbook of Medical Oncology. 2nd Ed. Martin Dunitz, London. 2000;245-269.
5. Middleton MR, Thatcher N, Hopwood P. Palliative Chemotherapy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD. Lung Cancer: Principles and Practice. 2nd Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2000;995-1005.
6. Batel-Cooper LM, Kornblith AB, Batel PC, et al. Do oncologists have an increasing interest in the quality of life of their patients? A literature review of the last 15 years. Eur J Cancer 1997;33:29.
7. Silvestri G, Pritchard H, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. Br Med J 1998;317:771.
8. Evans WK, Will BP, Bertholom JM, et al. The cost of managing lung cancer in Canada. Oncology 1995;(Huntingt) 9:147.
9. Rapp E, Pater JL, Willen A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: Report of a Canadian multicenter randomised trial. J Clin Oncol 1988; 6:633-641.
10. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Br Med J 1995;311:899-909.
11. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2, 2001.Oxford: Update Software
12. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993;342 (8862):19-21.
13. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. Chest 1994;106:861-865.
14. Van Meerbeeck J, Smit F, Lianes P, et al. A EORTC randomised phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 1228. May 12-15, San Francisco, California, 2001.
15. Alberola V, Camps C, Provencia M, et al. Cisplatin/gemcitabine vs. cisplatin/gemcitabine/vinorelbine vs sequential doublets of gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: results of a Spanish Lung Cancer Group phase III trial (GEPC/98-02). Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 1229. May 12-15, San Francisco, California, 2001.
16. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, et al. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 1995;71:366-370.
17. Cullen MH. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in non-small cell lung cancer. Oncology (Huntingt) 1993;50:31-34.
18. Perez EA, Gandara DR. Etoposide/ifosfamide/cisplatin regimens in metastatic non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1994;21:2-5.
19. Crino L, Clerici M, Figoli F, et al. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer: A comparison of three active regimens. A randomised trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). Ann Oncol 1995;6:347-353.
20. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M et al. A multicenter, randomised, phase III study of docetaxel plus best supportive care vs. best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2000;37:145-157.
21. Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomised trial of paclitaxel plus supportive care vs. supportive care for patients with advance non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1074-1080.



22. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (ELVIS). Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
23. Anderson H, Cottier B, Nicolson M et al. Phase III study of gemcitabine vs. best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18:9 (Abstr 24 and oral presentation in Dublin, Ireland,1997).
24. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomised study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-367.
25. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623.
26. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP et al. Randomised trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.
27. Kelly K, Crowley J, Bunn P, et al. A randomised phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a Southwest Oncology Group (SWOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18 (Abstr 1777).
28. Scagliotti G, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomised trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 1227. May 12-15, San Francisco, California, 2001.
29. Schiller J, Harrington D, Sandler A, et al. A randomised phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 2. May 20-23, New Orleans, Louisiana, 2000.
30. Comella P, Giuseppe F, Panza N, et al. Randomised trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: Interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1451-1457.
31. Rodriguez J, Pawel J, Pluzanska A, et al. A multicenter, randomised phase III study of docetaxel+cisplatin and docetaxel+carboplatin vs. vinorelbine+cisplatin in chemotherapy naive patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 1252. May 12-15, San Francisco, California, 2001.
32. Gatzemeier U, Rosell R, Beltcher D, et al. Randomised Pan-European trial comparing paclitaxel/carboplatin versus paclitaxel/cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. Program and abstracts of the 10th European Cancer Conference. Abstract 973. September 12-16, Vienna, Austria, 1999.
33. Gridelli F, Perrone F, Cigolari S, et al. The MILES (Multicenter Italian Lung Cancer Study) phase 3 trial: gemcitabine+vinorelbine vs. vinorelbine and vs. gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 1230. May 12-15, San Francisco, California., 2001.
34. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996;348 (9027): 563-566.
35. James LE, Gower NH, Rudd RM, et al.: A randomised trial of low-dose/high-frequency chemotherapy as palliative treatment of poor-prognosis small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1996;3:1563-1568.
36. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomised comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-580.
37. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomised trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristin versus cisplatin and etoposid versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-861.
38. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Randomised trial of four-drug versus less intensive two-drug chemotherapy in the palliative treatment of patients with small cell lung cancer and poor prognosis. *Br J Cancer* 1996;73:406.

39. Bleehan NM, Girling DJ, Machin D, et al. For the Medical Research Council Lung Cancer Working Party: A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC) I: survival and prognostic factors. *Br J Cancer* 1993;68:1150-1156.
40. Roth BJ, Johnson DH, Schacter LP, et al. Randomised study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-291.
41. Ueoka H, Kiura K, Tabata M, et al. A randomised trial of hybrid administration of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine (CAV)/cisplatin and etoposide (PVP) versus sequential administration of CAV-PVP for the treatment of patients with small cell lung carcinoma: results of long term follow-up. *Cancer* 1998;83:283-290.
42. Clark R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12:647-658.
43. Brugger W, Fetscher S, Hasse J, et al. Multimodality treatment including early high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation in limited-disease small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998;25:(Suppl 2);42-48.
44. Elias A. Dose-intensive therapy in small cell lung cancer. *Chest* 1998;113:(Suppl 1):101S-106S.
45. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989;59: 578-583.
46. Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ, et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomised trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:1230-1240.
47. Bleehan NM, Fayers PM, Girling DJ, et al. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer: report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989;59: 584-590.
48. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Randomised trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2337-2344.
49. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998;19:141-151.
50. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1990;8:1613-1617.
51. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2090-2096.
52. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-667.
53. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1068-1074.
54. Tamura T. New state of the art in small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 2001;15 ( Suppl 1): 8-10.
55. Ettinger DS, Finkelstein DM, Sarma RP, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:1430-1435.
56. Hainsworth JD, Hopkins LG, Thomas M, et al. Paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule oral etoposide for small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 1998;12:(Suppl 2):31-35.