

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE DOSETAKSEL İLE İKİNCİ BASAMAK KEMOTERAPİ: 33 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Meral GÜLHAN, Arzu ERTÜRK, Sema CANBAKAN, Ebru ÜNSAL, Emel AKINCI, Nermin ÇAPAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde platin bazlı kemoterapi sonrası dosetaksel uygulanan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olguların yanıt, toksisite, sağ kalım ve sağ kalımı etkileyen faktörler yönünden araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: KHDAK tanısı ile platin bazlı kemoterapi almış, progresyon gelişmesi nedeni ile ikinci basamak tedavi amaçlı en az iki kür dosetaksel uygulanan 33 hasta (3 kadın, 30 erkek, ortalama yaş: 55±9.16) çalışmaya alındı. Tüm hastalara dosetaksel 75mg/m², 21 günlük sikluslarla uygulanmıştı. Yirmibeş (%75) olgunun performansı ECOG 0-1, 8 (%25) olgunun performansı ECOG 2 idi. Yedi olgu (%21.2) evre IIIB, 26 (%78.8) olgu evre IV olup ortalama 4 (2-12) kür tedavi uygulanmıştı.

Bulgular: Objektif yanıt oranı %12.1 (4 olgu), progresyona kadar geçen süre 7.14±6.22 ay ve ortalama sağ kalım 10.34±1.56 ay olarak bulundu. Birinci basamak tedavi bitiminden progresyona kadar geçen sürenin 3 aydan uzun olması (p=0.035) ve performansın 0-1 olması (p=0.016) sağ kalımı olumlu etkileyen faktörler olarak saptandı. Birinci basamak tedavide paklitaksel almış olmanın ve 65 yaşından büyük olmanın sağ kalıma etkisi tesbit edilmedi (sırası ile p= 0.88, p=0.84). Grade 3-4 nötropeni %18.8 (6 olgu), febril nötropeni %3 (1 olgu), grade 3-4 anemi %6 (2 olgu), enfeksiyon %9 (3 olgu) oranında idi. Bir olgu (%3) 3. kürden sonra enfeksiyon nedeni ile kaybedilmişti.

Sonuç: İkinci basamak tedavide tek ajan dosetakselin iyi tolere edildiği, yanıt oranı düşük olmakla birlikte sağ kalım sonuçlarının iyi olduğu görüldü. Yüksek sağ kalım rakamları kliniğimizde seçilmiş hastalara ikinci basamak kemoterapi uygulanmasına bağlandı.

Anahtar kelimeler: dosetaksel, ikinci basamak kemoterapi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri

SUMMARY

Second Line Chemotherapy with Docetaxel in Advanced Non Small Lung Cancer: Retrospective Analysis of 33 Cases

Objective: In this study we aimed to investigate the cases with advanced non small lung cancer (NSCLC) who received docetaxel after platin based chemotherapy for response, toxicity, survival time and the factors effecting survival.

Material and Method: The study comprised 33 patients (3 females and 30 males; mean age 55±9.16 years) who received at least 2 cures of secondline docetaxel (75mg/m², 21 days). ECOG performance status was 0-1 in 25 (75%) cases whereas 8 (25%) cases had performance status ECOG 2. Seven (21.2%) cases were stage IIIB, 26 (78.8%) cases were stage IV and the mean cure was 4 (2-12).

Results: The objective response rate was 12.1% (4 cases), the mean time to progression was 7.14±6.22 months and the mean survival time was 10.34±1.56 months. After firstline chemotherapy time to progression longer than 3 months

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ebru Ünsal. 36. sok. no. 10/6 Bahçelievler, ANKARA
Tel.: (.312) 355 21 10 - 1043
e-posta:unsalebru73@yahoo.com

Alındığı tarih: 10.01.2007, revizyon sonrası alınma: 24.03.2007, kabul tarihi: 17.05.2007

($p=0.035$) and the performance status 0-1 ($p=0.016$) were determined as favorable factors for survival. Receiving paclitaxel in the first line treatment and age more than 65 years were not found effective on survival ($p=0.88$, $p=0.84$, respectively). Grade 3-4 neutropenia was found 18.8% (6 cases), febril neutropenia was 3% (1 case). Grade 3-4 anemia was 6% (2 cases), infection was 9% (3 cases). One case has died after the 3rd cure because of infection.

Conclusion: Docetaxel was observed as a well tolerated single agent in the secondline chemotherapy and the survival results were found good despite of low response rate. High survival rates might be due to giving secondline chemotherapy to the choosen patients in our clinic.

Key words: docetaxel, non small cell lung cancer, second line chemotherapy

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser türü olup 2000 yılında 1.2 milyon yeni akciğer kanseri olgusu gelişmiş, 1.1 milyon ölüme yol açmış ve kanserlerin %12.3'ünü, kansere bağlı ölümlerin %17.8'ini oluşturmuştur. Akciğer kanserli olguların yaklaşık 1 milyonunun küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), bunların da %80'inin lokal ileri ve metastatik evre olduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁾. Türkiye'de de durum dünya rakamları ile benzerlik göstermektedir. 1997 yılında Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın yayınladığı raporda akciğer kanseri 1994 yılında tüm kanserler içinde %17.6 oranıyla birinci sırada yer almıştır⁽²⁾. Bu rakamlar ileri evre KHDAK'nin ne kadar önemli bir sorun olduğunu açıkça göstermektedir.

İleri evre KHDAK'nin tedavisi, yaşam kalitesini bozmadan yaşam süresini uzatmayı amaçlayan palyatif tedavidir. İleri evrede kemoterapinin sağ kalıma etkisi gösterilmiştir ve performansı iyi olgulara birinci basamak tedavide 4 kür platin bazlı KT önerilmektedir⁽³⁾. Birinci basamak kemoterapi sonrası büyük oranda hastada progresyon gelişmekte ve ikinci basamak tedavi gündeme gelmektedir. İki faz III çalışmada ikinci basamak tedavide dosetaksel'in etkinliği gösterilmiştir^(4,5). Bu çalışmada kliniğimizde 2. basamak tedavide dosetaksel uygulanan olguların sağ kalım süreleri ve sağ kalımı sürelerini etkileyen faktörler yönünden araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2002-2006 yılları arasında dosetaksel uygulanmış olgular kayıt defterlerinden taranarak bulundu, birinci basamak tedavide platin bazlı tedavi uygulanmış, sonrasında bir kürden fazla tek ajan docetaksel uygulanmış olgular çalışmaya alındı.

Olguların yaş, cins, performans durumu, evre, daha önce aldıkları tedavi, bu tedaviye verdikleri yanıt, yanıt süresi, ikinci basamak tedavide uygulanan kür sayısı, yanıt, yanıt süresi, gözlenen toksisiteler ve sağ kalım süreleri dosya bilgilerinden retrospektif olarak araştırıldı. Sağ kalım sonucuna dosya bilgilerinden ulaşamayan olgular telefonla arandı. Olguların tedavi yanıtları ve tedavi toksisiteleri Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi. Bilinen tüm lezyonların en az 4 hafta süre ile tamamen kaybolması tam yanıt, yeni bir lezyon ortaya çıkmaksızın en az 4 hafta süre ile ölçülebilir lezyonların %50 den fazla küçülmesi kısmi yanıt, %25 den fazla büyümesi veya yeni lezyon gelişmesi progresyon, progresyon ya da yanıt gözlenmemesi stabil hastalık olarak kabul edildi⁽⁶⁾. Birinci basamak tedavi bitiminden nüks gelişene kadar geçen süre hesaplandı, yanıt süresi 2. basamak tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre, sağ kalım süresi ise ikinci basamak tedavinin başlangıcından ölüme kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi ile gösterildi, Klinik özelliklerin sağ kalıma etkisi tek değişkenli analizle, log rank testi kullanılarak hesaplandı, p değeri <0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 33 KHDAK'li olgu alındı. Yaş ortalaması 55.9 ± 9.1 yıl (40-75) olan olguların 30'u (%90.9) erkekti. Ondört (%42.4) olgu epidermoid karsinom, 14 (%42.4) olgu adeno karsinom, 4 (%12.2) olgu tipi belirlenemeyen KHDAK, 1 (%3) olgu ise büyük hücreli karsinom tanıları almıştı. Yedi (%21.2) olgu evre IIIB, 26 (%78.8) olgu evre IV idi. Performans durumları Eastern Cooperation Oncology Group (ECOG) skalasına göre incelendiğinde 25 (%75.8) olgunun ECOG 0-1, 8 (%24.2) olgunun ECOG 2 performans

durumuna sahip olduğu görüldü. Hastaların tamamına 1. basamak tedavide platinli kombinasyon uygulanmıştı. Altı (%18.2) olgunun ilk tedavisi paklitaksel içermekteydi. Olgular ortalama 4 (2-6) kür tedavi görmüşlerdi. Birinci basamak tedavi yanıtları 13 (%39.4) olguda parsiyel yanıt, 16 (%48.4) olguda stabil hastalık, 4 (%12.2) olguda progresyon şeklindeydi. Tedavi bitiminden progresyona kadar geçen süre ortalama 6 ay (2-48) olup, 10 hastada 3 aya eşit ya da daha kısa iken 23 hastada 3 aydan uzundu (Tablo I).

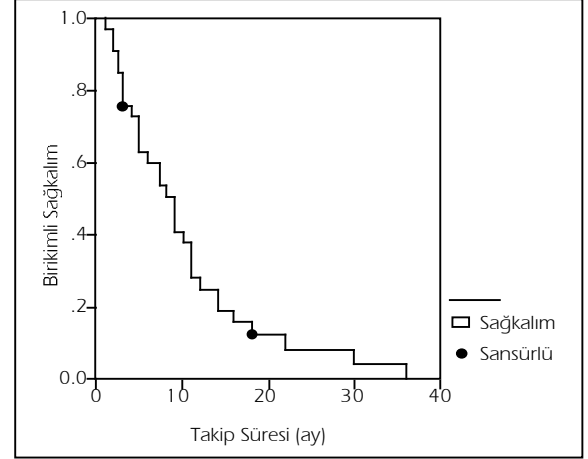
Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (ort±ss)	55.9±9.1 yıl (40-75)
	n (%)
≤65	27 (%81.8)
>65	6 (%18.2)
Cinsiyet	
Kadın	3 (%9.1)
Erkek	30 (%90.9)
Hücre tipi	
Adeno Ca	14 (%42.4)
Epidermoid Ca	14 (%42.4)
Diğer	5 (%15.2)
Evre	
III	7 (%21.2)
IV	26 (%78.8)
Performans (ECOG)	
0-1	25 (%75.8)
2	8 (%24.2)
Önceki KT rejimi	
Paklitaksel dışı+P	27 (%81.8)
Paklitaksel+P	6 (%18.2)
Ort kür sayısı	4 (2-6)
Yanıt	
Parsiyel	13 (%39.4)
Stabil	16 (%48.4)
Progresyon	4 (%12.2)
Prog.kadar geçen süre	
≤3ay	10 (%30.3)
>3ay	23 (%69.7)

Tüm hastalara dosetaksel 75 mg/m², 3 hafta aralıklarla ve bir gün öncesinden başlanarak deksametazon 8 mg/gün dozda 3 gün uygulanmıştı. Uygulama sayısı ortalama 4 (2-12) kür olup 4 (%12.2) olguda parsiyel yanıt, 18 (%54.5) olguda stabil yanıt, 10 (%30.3) olguda progresyon gelişmiş, 1 olguda ölçülebilir hastalığı olmadığı için yanıt değerlendirilememişti. Progresyona kadar geçen süre 7.4 ± 6.22 ay, ortalama sağkalım 10.34 ± 1.56 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı %27.7 olarak bulundu (Tablo II). Olguların tamamının Kaplan Meier sağ kalım eğrisi Şekil 1'de gösterildi.

Tablo II: Dosetaksel ile elde edilen yanıt ve sağ kalım oranları

Yanıt	n(%)
Parsiyel yanıt	4 (%12.2)
Stabil	18 (% 54.5)
Progresyon	10 (%30.3)
Değerlendirilemeyen	1 (%3)
	ort ±ss
Prog. kadar geçen süre	7.4 ± 6.22 ay
Ort. sağ-kalım	10.34 ± 1.56 ay
1 yıllık sağ-kalım	%27.7



Şekil 1: Hastaların tamamında Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.

Toksosite oranlarına bakıldığında; grade 3-4 nötrojeni (nötrofil sayısı <1000/m³) 6 (%18.18) olguda, febril nötrojeni 1 (%3.03) olguda, grade 3-4 trombositopeni 1 (%3.03) olguda, grade 3-4 anemi 2 (%6.06) olguda, sıvı retansiyonu 1 (%3.03) olguda, enfeksiyon 3 (%9.09) olguda gelişmişti. Tedaviye bağlı ölüm 1 (%3.03) olguda 3. kürden sonra enfeksiyon nedeni ile oluşmuştu (Tablo III).

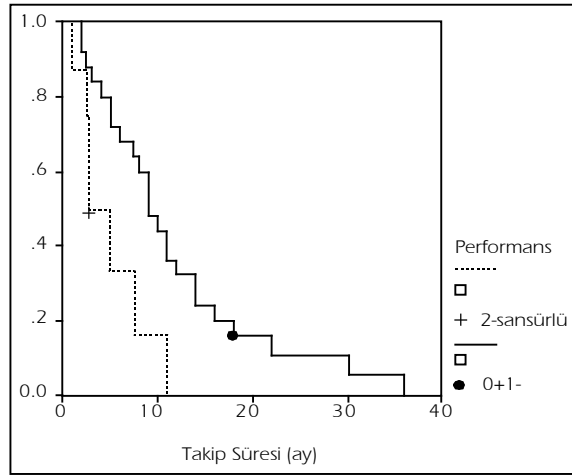
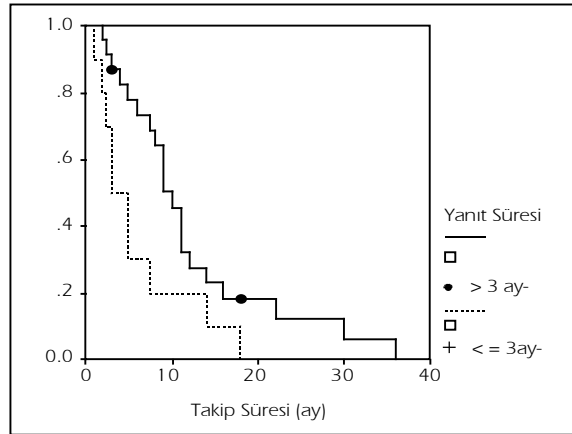
Olgular sağ kalımı etkileyen faktörler yönünden araştırıldı (Tablo IV). Cinsine göre inceleme kadın hasta sayısının azlığı nedeni ile yapılamadı. Yaşa göre karşılaştırıldıklarında 65 yaş altı (n=27) ve 65 yaş ve üstü olgular (n=6) arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.84). Performans durumları yönünden incelendiğinde ECOG 0-1 olan olgular (n=25, 11.81 ± 1.86 ay) ile ECOG 2 olan olgular (n=8, 5.10 ± 1.31 ay) arasında ciddi sağ kalım farkı bulundu (p=0.016) (Şekil 2). Birinci basamak tedavi bitiminden progresyona kadar geçen sürenin 3 ay ve daha kısa olduğu olgularda (n=10) ortalama sağ kalım 6.10 ± 1.77 ay iken 3 aydan uzun olan olgularda (n=23) 12.22 ± 2.02 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p=0.035). Birinci basamak tedavide paklitaksel alan olgular (n=6, 11.33 ± 4.36 ay) ile almayan olgular (n=27, 10.08 ± 1.7 ay) arasında fark saptanmadı (p=0.88) (Şekil 3).

Tablo III: Toksikite oranları

Toksikite	n (%)
Grade 3-4 nötrojeni	6 (%18.18)
Febril nötrojeni	1 (%3.03)
Grade 3-4 trombositopeni	1 (%3.03)
Grade 3-4 anemi	2 (%6.06)
Sıvı retansiyonu	1 (%3.03)
Enfeksiyon	3 (%9.09)
Tedaviye bağlı ölüm	1 (%3.03)
(3. kürden sonra enfeksiyon nedeniyle)	

Tablo IV: Sağ kalımla ilişkisi araştırılan faktörler

Özellik	Ort sağ-kalım (ay)	p değeri
Performans		
0-1	11.81 ± 1.86	0.016
2	5.10 ± 1.31	
Yaş		
≤65	10.39 ± 1.80	0.84
>65	10.63 ± 3.42	
Prog. kadar geçen süre		
≤3 ay	6.10 ± 1.77	0.035
>3 ay	12.22 ± 2.02	
1. basamak tedavi		
Paklitaksel alan	11.33 ± 4.36	0.88
Paklitaksel almayan	10.08 ± 1.70	

**Şekil 2:** Performans durumuna göre sağ kalım farkının görüldüğü Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi (log-rank p=0.016)**Şekil 3:** Birinci basamak tedavi bitiminden progresyona kadar geçen süre ile sağ kalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi (log-rank p=0.035)

TARTIŞMA

KHDAK'li olgularda ikinci basamak tedavi çalışmalarını dosetakselle yapılan çalışmalar kadar yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Birçok çalışmada

%10'dan daha düşük cevap oranları ve 4 aydan daha kısa ortalama sağ kalım sonuçları alınmıştır (7). Dosetaksel ile yapılan 7 faz II çalışmada ise daha yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalarda dosetaksel 100 mg/m² 3 hafta aralıklarla, toplam 312 hastaya uygulanmış, %14-%24 yanıt oranları gözlenmiştir. Ortalama sağ kalım 7 aydan uzun, 1 yıllık sağ kalım oranları ise %25-%44 arasında bulunmuştur(8-15). Bu sonuçlardan sonra iki faz III çalışma başlatılmıştır.

Fosella ve ark'nın faz III çalışmasına(4). toplam 373 nüks ya da progresyon saptanmış ileri evre KHDAK'li hasta alınmış, dosetaksel 75 mg/m² ve 100 mg/m² uygulanan olgular vinorelbin+ifosfamid uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Toplam yanıt oranı 100 mg/m² uygulananlarda %10.8, 75 mg/m² uygulananlarda %6.7, vinorelbin-ifosfamid uygulananlarda %0.8 olup aradaki fark her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Progresyona kadar geçen süre dosetaksel grubunda anlamlı yüksek bulunmakla beraber ortalama sağ kalım açısından dosetaksel ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Bir yıllık sağ kalım oranı %32'ye karşılık %19 olmak üzere dosetaksel grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada 3 haftada bir 75 mg/m² dosetakselin nüks etmiş ya da progresyona girmiş ileri evre KHDAK'inde klinik fayda sağladığı belirtilmiştir.

İkinci faz III çalışma Shepherd ve ark. tarafından yapılmıştır(5). Performans durumu 0-2 arasında evre IIIB ve IV, daha önce platinli kombine kemoterapi uygulanmış, ölçülebilir ya da değerlendirilebilir lezyonu olan 103 olgu çalışmaya alınmıştır. Beyin metastazı olan ve daha önce paklitaksel alan olgular çalışmaya alınmamışlar, olgular performans durumları ve daha önce aldıkları platinli tedaviye verdikleri yanıt açısından stratifiye edildikten sonra 100 mg/m² dosetaksel, 75 mg/m² dosetaksel ve en iyi destek tedavi grubuna randomize edilmişlerdir. Yanıt oranı dosetaksel grubunda %7.1 saptanırken progresyona kadar geçen süre dosetaksel grubunda 10.6 hafta, destek tedavi grubunda 6.7 hafta (p<0.001) bulunmuştur. Ortalama sağ kalım dosetaksel grubunda 7.0, destek tedavi grubunda 4.6 ay (p=0.047) bulunmuş, 75 mg/m² docetaksel ile destek tedavi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (7.5 ay ve 4.6 ay, p=0.01).

Bir yıllık sağ kalım oranları da dosetaksel 75 mg/m² kolunda anlamlı yüksek bulunmuştur (%37 ve %11, p=0.003). Bu çalışmanın sonucunda da dosetaksel 75 mg/m² önerilen tedavi olmuştur.

Bizim çalışmamızda toplam yanıt oranı %12.1, progresyona kadar geçen süre 7.4 ± 6.22 ay, ortalama sağ kalım 10.34 ± 1.56 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı ise %27.7 olarak bulundu. Sonuçlarımızın literatürle uyumlu, hatta daha yüksek olduğu görüldü. Sonuçların iyi olmasının seçilmiş hastalara ikinci basamak tedavi uygulanmasına bağlı olduğu düşünüldü. Olgularımızın yaş ortalaması düşük (55.9 yıl), performans durumu ECOG 0-1 olan hasta sayısı fazla (%75.8), 1. basamak tedavi görmekte iken progresyon izlenen hasta sayısı düşük (%12.2) olup çoğunluğunda progresyona kadar geçen süre 3 aydan fazla idi (%69.7).

KHDAK'li olguların ikinci basamak tedaviye uygunluk kriterleri hala tam netlik kazanmamıştır. Performans durumu çalışmaların çoğunda prognostik önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda da sağ kalımla en ilişkili faktör olduğu görülmüştür. Performans durumu ECOG 2 olan olgularda sağ kalım 0-1 olanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur. Günümüzde performansı iyi olmayan olgularda, ikinci basamak tedavide hedefe yönelik ajanlardan erlotinib uygun seçenek olarak gösterilmektedir. Çalışmalarda ECOG PS 3 olan olgularda da kullanılmıştır. Bu olgular çalışma dışı tutuldukları için, dosetaksel ve ikinci basamak tedavide onay almış diğer bir ajan olan pemetred'ın ECOG 3 performans durumu ile ilgili verisi yoktur⁽¹⁶⁾.

Birinci basamak tedavi yanıtı ve yanıt süresi küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) ikinci basamak tedavi kararı için oldukça önemlidir. Birinci basamak tedavi bitiminden 3 ay sonra nüks ya da progresyon gelişen olgular sisplatin duyarlı olgular olarak kabul edilmekte ve ikinci basamak tedaviden daha fazla yarar görmektedir. KHDAK'inde ise sisplatin duyarlı hastalığın kesin bir tanımı yoktur. Süreyi 3 ay ya da 6 ay alan çalışmalar vardır. Birinci basamak tedaviye yanıt süresinin sağ kalıma etkisi ile ilgili sonuçlar da farklıdır. Gandara ve Fosella'nın çalışmalarında sisplatin dirençli olgular ile duyarlı olgular arasında sağ kalım farkı saptanmazken Alexopoulos ve Androulakis'in çalışmalarında sisplatin direncinin KHDAK'inde de önemli olduğu görülmüştür^(5,10,17,18). Bizim çalışmamızda 3 ay ve

daha kısa yanıt süresi olan hastalarda sağ kalım istatistiki olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Dosetakselin en belirgin doz kısıtlayıcı toksisitesi nötropenidir. Grade 3-4 nötropeni oranı 75 mg/m² dozda uygulandığında 100 mg/m² dozuna göre daha düşük olmakla beraber %54-67'dir. Febril nötropeni ise %2-8 oranında görülmektedir. Non-hematolojik toksisiteleri ise asteni, alopesi, cilt reaksiyonları, hipersensitivite reaksiyonu ve sıvı retansiyonudur. Hipersensitivite reaksiyonu ve sıvı retansiyonunu önlemek için steroid premedikasyonu uygulanmaktadır⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda grade 3-4 nötropeni oranı literatürün altında bulunmuştur. Bu sonucun çalışmamızın retrospektif olmasına bağlı olabileceği düşünülmekle beraber hastaların çok seçilmiş olmasının da rol oynamış olabileceği düşünülmüştür.

Günümüzde hematolojik toksiteyi azaltmak için doz ve uygulama şemasında değişikliğe gidilmektedir. Haftalık düşük doz (35-40 mg/m²) uygulama ile etkinlikte azalma gözlenmeksizin hematolojik toksisitenin azaldığı görülmüştür. Grade 3-4 nötropeni %15.9-16, febril nötropeni % 0-0,8 oranlarına düşmüştür. Özellikle nötropeni riski yüksek olan olgularda haftalık tedavi önerilmektedir⁽²⁰⁻²²⁾.

Sonuç olarak dosetaksel ile ikinci basamak tedavi güvenilir ve etkili bir tedavidir. Performansı iyi seçilmiş hastalarda bu etkinliğin daha da artacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533- 43.
2. TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi, 1993-1994. Yayın No: 582, Ankara 1997: 54- 66.
3. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 226- 43.
4. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum containing chemotherapy regimens: TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354- 62.

5. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095- 103.
6. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207- 14.
7. Fossella FV, Lee JS, Hong WK. Management strategies for recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: 455- 62.
8. Fossella FV, Lee JS, Shin DM, Calayag M, Huber M, Perez-Soler R, et al. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 645- 51.
9. Burris H, Eckardt J, Fields S. Phase II trials of taxotere with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 335 (abst 1116).
10. Gandara DR, Vokes E, Green M. Docetaxel (Taxotere) in platinum treated non-small cell lung cancer: A confirmation of prolonged survival in a multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 454 (abstr 1632).
11. Robinet G, Kleisbauer JP, Thomas P. Phase II study of Taxotere in advanced or metastatic non-small cell lung cancer previously treated with platinum. *Ann Oncol* 1996; 7 (suppl 5): 96-97 (abstr 458).
12. Robinet G, Kleisbauer JP, Thomas P. Phase II study of docetaxel (Taxotere) in first and second line NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 480 (abstr 1726).
13. Mattson K, Le Chevalier T, Stupp R. Preliminary report of phase II study of docetaxel in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1996; 7 (suppl 5): 429.
14. Le Chevalier T. Docetaxel: Meeting the challenge of non-small cell lung cancer management. *Anticancer Drugs* 1995; 6 (suppl 4): 13- 17.
15. Yokoyama A, Kurita Y, Watanabe K. Early phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with primary pulmonary cancer: Docetaxel Cooperative Study Group for Lung Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 1994; 21: 2609-16.
16. Ramalingam S, Sandler AB. Salvage therapy for advanced non-small cell lung cancer: factors influencing treatment selections. *The Oncologist* 2006; 11: 655- 65.
17. Androulakis N, Kouroussis C, Kakolyris S, Tzannes S, Papadakis E, Papadimitriou C, et al. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after cisplatin or docetaxel based chemotherapy: A multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1127- 30.
18. Alexopoulos K, Kouroussis C, Androulakis N, Papadakis E, Vaslamatzis M, Kakolyris S, et al. Docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy: A multicenter phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43: 257- 62.
19. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second line chemotherapy in relapsing or refractory non-small cell lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3722- 30.,
20. Gervais R, Ducolone A, Breton JL, Braun D, Lebeau B, Vaylet F, et al. Phase II randomized trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 90- 6.
21. Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest* 2006; 129: 1031- 38.
22. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt EW, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2005; 20: 8389- 95.