

İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Paklitaksel ve Karboplatin Kombinasyonunun Etkinliği

The Efficacy of Carboplatin Plus Paclitaxel Combination in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer

Özgür Uslu, Fevziye Tuksavul, Tuncay Vatansever, Ahmet Emin Erbaycu, Mehmet Gülpek, Melike Kazancı Narin, Salih Zeki Güçlü

Izmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmada paklitaksel/karboplatin ilaç kombinasyonunun antitümör etkinliğini, sağkalıma etkisini ve hastalar üzerindeki toksik yan etkileri araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: ECOG performans durumu 0-1 olan, daha önce kemoterapi almamış, hematolojik, kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları yeterli olan hastalar çalışmaya alındı. Evre IIIB veya IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış, yaş ortalaması 56 yıl olan 35 erkek hasta çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Tüm hastalarda %2.86 tam yanıt, %42.86 kısmi yanıt, %45.72 total yanıt saptandı. Evre IIIB'de ortalama sağkalım süresi 14.6 ay, ortanca sağkalım süresi 9 ay, bir yıllık yaşam oranı %27.7, evre IV'de ortalama sağkalım süresi 10.2 ay, ortanca sağkalım süresi 7 ay, bir yıllık yaşam oranı %36.8 bulundu. Tüm hastalarda ortalama sağkalım süresi 11.8 ay, ortanca sağkalım süresi 7 ay, bir yıllık yaşam oranı %34.4 olarak saptandı. Hastalara toplam 142 siklus kemoterapi uygulandı. En sık görülen hematolojik toksisite nötropeni oldu. Grade-4 nötropeni %2.11, grade-3 anemi, trombositopeni ve nötropeni %0.7 oranında saptandı. Non-hematolojik toksisitelerden en sık grade-3-4 alopesi izlendi. Çalışmamızda doz sınırlayıcı toksisite nötropeni idi.

Sonuç: Paklitaksel / karboplatin rejimi iyi yanıt oranları, kabul edilebilir toksisitesi ve kolaylıkla uygulanabilmesi nedeniyle ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin standart birinci hat tedavisinde iyi bir alternatiftir. (*Akciğer Arşivi 2007; 8: 111-6*)

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, paklitaksel-karboplatin, sağkalım, toksisite

Summary

Objective: The aim of the study was to evaluate the antitumor efficacy, influence on patients survival and safety of the regimen of carboplatin plus paclitaxel in cases with advanced non-small-cell lung cancer.

Method: Patients with ECOG performance status of 0-1, normal hemoglobin, neutrophil, platelet count, liver and kidney function tests and those had had no previous treatment with chemotherapeutic agents. Thirty-five male patients (mean age, 56) with the diagnosis of stage III/IV non-small cell lung cancer were enrolled.

Results: In all patients, complete, partial and total responses were 2.86%, 42.86% and 45.72%, respectively. In stage IIIB and IV, mean, median and one year survival were 9 months, 14.6 months, 27.7% and 7 months, 10.2 months and 36.8%, respectively. Mean, median and one year survival of all patients were 7 months, 11.8 months and 34.4%. Total treatment cycle was 142 throughout the study period. The most common hematologic toxicity was neutropenia. Grade-3 or -4 hematological toxicities were as follows: grade-4 neutropenia, 2.11%; grade-3 neutropenia, 0.7%; grade-3 anemia, 0.7%; grade-3 thrombocytopenia, 0.7%. The most common nonhematologic toxicity was grade-3 and -4 alopecia. Neutropenia was the dose-limited toxicity.

Conclusion: With its good response rate, acceptable toxicity and easy administration, carboplatin plus paclitaxel combination is a good alternative for standard first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. (*The Archives of Lung 2007; 8: 111-6*)

Key words: Lung cancer, carboplatin plus paclitaxel, survival, toxicity

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Emin Erbaycu, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi,

Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35110 Yenişehir, İzmir, Türkiye Tel.: 0232 433 33 33/2363 Fax: 0232 458 72 62 E-posta: drerbaycu@yahoo.com

Giriş

Kemoterapi, lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında yada performans durumu iyi olan metastatik KHDAK hastalarında standart bir tedavidir (1). Tedavide kullanılan birinci jenerasyon ilaçlar (alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antrasiklinler, ilk vinka alkaloidleri) rölatif olarak inaktiftirler ve hastaların sağkalım üzerine herhangi bir etkileri yoktur. İkinci jenerasyon ilaçlar, başta sisplatin, yalnız başına yada alkilleyici ajanlarla birlikte etoposid, vinka alkaloidleri, mitomisin ve diğer ilaçların sağkalım üzerine küçük bir etkisi vardır. Daha da önemlisi evre IIIB hastalarda radyoterapi ile kombine edildiğinde sadece radyoterapiye oranla sağkalım üzerinde istatistiksel olarak belirgin bir uzama elde edilmektedir (2).

Üçüncü jenerasyon ilaçlar ise 2. kuşak ajanlardan daha aktiftirler. Tek ajan olarak yada diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde evre IV hastalarda dahi bir yıllık ya da 2 yıllık sağkalım üzerine belirgin bir iyileşme sağlamaktadır (2).

Paklitaksel ve sisplatin kombine edildiğinde sağkalım ve cevap oranı belirgin olarak artmaktadır. Karboplatin, herhangi bir etkinlik azalması olmadan sisplatinden daha az toksiktir ve paklitaksel ile kombinasyonunda iyi sonuçlar alınmıştır (2).

Bu çalışmada Evre IIIB ve IV KHDAK'nde paklitaksel/karboplatin ilaç kombinasyonunun antitümör etkinliği, sağkalım etkisi ve hastalar üzerindeki toksik yan etkiler araştırılmıştır.

Yöntem

Hasta Grubu

Ocak 2002- Ocak 2005 tarihleri arasında kemoterapi planına alınan hastalardan karboplatin/paklitaksel kemoterapisi uygulanan anrezektal lokal ileri veya ileri evre KHDAK'lı hastaların verileri geriye dönük olarak gözden geçirildi. Dosya kayıtları yaş, cinsiyet, tanı tarihi, histolojik tip, evre, ECOG ölçütlerine göre performans durumu, kemoterapi başlangıç tarihi, kemoterapi siklus sayısı, kemoterapi ile elde edilen yanıt, toksisite kaydedildi. Hastane kayıtları ve telefon ile alınan bilgiler kullanılarak sağkalım hesaplandı. Hastaların tümüne histopatolojik ve veya sitolojik olarak tanı koyulmuştu. Her siklus uygulamasında ve siklustan bir hafta sonra hemogram kontrolü yapılmıştı. Ölçülebilir hastalığı olan, çeşitli nedenlerle radikal radyoterapi uygulanmamış (sosyal güvence, plevral effüzyon, radyoterapinin reddi gibi), kemoterapi uygulanmamış hastalar çalışmaya alındı.

Yanıt Değerlendirmesi

Hastalık izlenen tüm alanlarda en az 4 hafta süre ile hastalığa ait bulgu izlenmemesi "tam yanıt", ölçülebilir tüm lezyonların en uzun çapında en az 4 hafta süre ile %50'den fazla küçülme olması "kısmi yanıt", %50'den az küçülme veya %25'e kadar olan artış durumunda "stabil hastalık", lezyonlardan herhangi birinde daha önceden ölçülen boyuta göre %25 artış olması yada yeni lezyon/lezyonların ortaya çıkması "ilerleyici hastalık" olarak değerlendirildi (3). Ge-

nel sağkalım için tanı anından ölüme kadar geçen süre esas alındı. Vena kava superior sendromu, trakea ve ana bronş obstrüksiyonu, beyin metastazı ve kemik metastazı olan hastalara palyatif amaçlı radyoterapi yapıldı.

Karboplatin / Paklitaksel Protokolü

Hastalara premedikasyon için kemoterapiden 12 ve 6 saat önce intravenöz 20 mg deksametazon yapıldı. Olası bir hipersensitivite reaksiyonunu önlemek için ilaç uygulamasından 30 dk önce 50 mg difenhidramin uygulandı. Ranitidine ve antiemetik (5-HT3 antagonistleri) intravenöz verilerek premedikasyon tamamlandı. Paklitaksel (200 mg/m² üç saatlik infüzyonla) ardından Karboplatin (6 AUC 30 dk'lık infüzyonla) 21 günde bir uygulandı. Paklitaksel/karboplatin kemoterapi rejimi tüm hastalarda ilk sıra tedavi olarak uygulandı ve ikinci siklus sonrası yapılan değerlendirmede yanıt elde edilen hastalarda tedavi altı siklusa tamamlandı. Progresyon izlenen hastalarda tedavi sonlandırıldı. Her siklus öncesi hematolojik ve biyokimyasal parametreler kontrol edildi. Grade 3-4 hematolojik toksisite gözlenen hastalarda kemoterapi dozu %25 azaltıldı.

Sağkalım sürelerinin analizi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 35 hastanın yaş ortalaması 56 (37-74) yıl idi. Tüm hastalar erkek idi. On üç hasta (%38) ECOG-0, 22 hasta (%62) ECOG-1 olarak değerlendirildi. 13 hasta Evre IIIB (% 38), 22 hasta Evre IV (%62) olarak saptandı. Evre IV hastalarda 10 akciğer, beş karaciğer, dört beyin, dört sürrenal ve üç kemik olmak üzere 26 uzak organ metastazı izlendi.

Alt grup tayini yapılabilen hastalarda en sık izlenen histolojik tip skuamöz hücreli akciğer karsinomu idi (n:10, %28.57). Adenokarsinom hastaların %22.85'de izlendi (n:8). Hastaların 17 (%48.58)'inde histolojik olarak alt grup tayini yapılamadı. Toplam 142 kemoterapi siklusu uygulandı. Beş hastaya palyatif radyoterapi uygulandı.

Çalışmaya alınan 35 hastada yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Tüm hastalarda %2.86 (1/35) tam yanıt, %42.86 (15/35) kısmi yanıt, %31.42 (11/35) stabil hastalık, %22.86 (8/35) progresif hastalık elde edildi. Elde edilen total yanıt % 45.72 idi. Evre IIIB hastalarda %7.7 tam yanıt (1/13), %61.54 kısmi yanıt (8/13), %15.38'er (2/13'er) stabil hastalık ve progresif hastalık saptanırken; Evre IV hastalarda %31.82 (7/22) kısmi yanıt, %40.90 (9/22) stabil hastalık, %27.28 (6/22) progresif hastalık saptandı. Evre IV hastalarda tam yanıt gözlenmedi.

Hematolojik toksisitelerden en sık %21.07 oranında nötropeni gözlemlendi. Grade-4 nötropeni %2.11, grade-3 anemi, trombositopeni ve nötropeni %0.7 oranında saptandı. Non-hematolojik toksisitelerden en sık grade-3-4 alopesi %69.5 oranında izlendi. Grade-3 periferik nöropati %5.6 oranında görüldü.

Değerlendirmeye alınan 35 hastada bir yıllık sağkalım oranı %34.4, ortanca sağkalım süresi 7 ay (%95 güven aralığı: 5,46-8,54), ortalama sağkalım süresi 11.8 ay (% 95 güvenlik aralığı 8.9-14.8) olarak saptandı (Şekil 1).

Evre IIIB hastalarda bir yıllık sağkalım oranı %27,7 ortalama sağkalım süresi 9 ay (%95 güven aralığı: 2,75-12,25), ortalama sağkalım süresi 14.6 ay (%95 güven aralığı: 9.6-19.7) bulundu. Evre IV hastalarda bir yıllık sağkalım oranı %36,8, ortalama sağkalım süresi 7 ay (%95 güven aralığı: 4,86-9,13), ortalama sağkalım süresi 10.2 ay (%95 güven aralığı: 6.8-13.6) bulundu (Şekil 2). Evre IIIB ile IV hastalar arasında sağkalım açısından fark saptanmadı (p=0,248).

Tartışma

Akciğer kanserinde paklitaksel/karboplatin rejimi ile tüm hastalarda %2.86 tam yanıt, %42.86 kısmi yanıt ve %45.72 toplam yanıt elde edilmiştir. Evre IIIB ve Evre IV'de ortalama sağkalım süresi 14.6 ay ve 10.2 ay olarak kaydedilmiştir. En sık görülen hematolojik toksisite nötropeni olmuştur. Akciğer kanseri en yüksek mortalite oranına sahip kanser türüdür. Yılda yaklaşık bir milyon kişinin ölüm sebebidir. Akciğer kanserinin yaklaşık %75-80'nini oluşturan KHDAK erken evrede cerrahi girişim ile tedavi edilebilir. Ancak hastaların %70'den fazlası tanı konulduğunda ileri evrededir ve cerrahi girişim için uygun değildir. İleri dönem hastalığı olanlarda sadece iyi destek tedavisi ile ortalama sağkalım 5 ay, 1 yıllık yaşam oranı %10'dur (1, 4).

Metaanalizler iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında kemoterapinin ileri evre KHDAK'da hastaların sağkalımında iyileşmeye yol açtığını göstermiştir (5). Ayrıca kemoterapi ile iyi destek tedaviyi karşılaştıran randomize çalışmalar semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu göstermiştir (6).

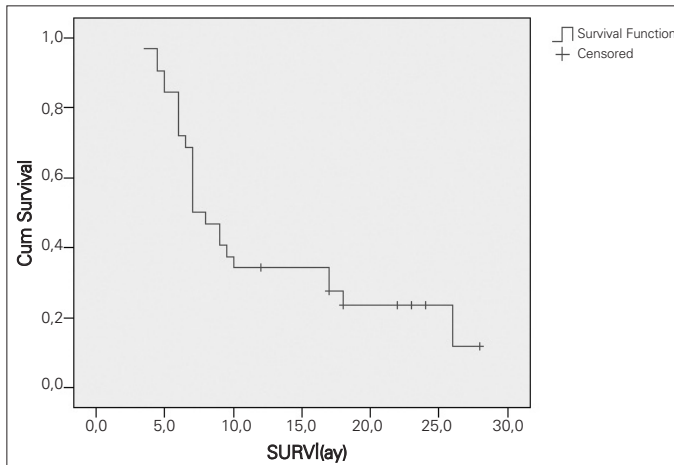
Karboplatin 6 AUC ve paklitaksel 225 mg/m² kombinasyonu kabul edilebilir toksisiteye sahiptir ve yüksek yanıt oranları (%62) elde edilmektedir. İnfüzyon süresinin kısa olması ilacın polikliniklerde de uygulanmasına olanak sağlamaktadır (7). Bu rejimin faz I/II sonuçlarını yayınlayan ilk araştırmacılar olan Langer ve ark. yanıt oranını %62, ortalama sağkalımını 13.2 ay bulmuşlardır (8). Bir başka seride yanıt oranı %27, ortalama sağkalım 8 ay, bir yıllık yaşam oranını %37 olarak bildirilmiştir (9).

Paklitaksel/karboplatin ile yapılan faz I/II/III çalışmalarında %15-62 arasında yanıt oranı, 8-14.1 ay arasında ortalama sağ kalım süresi, %32-55 oranlarında bir yıllık yaşam bildirilmiştir (Tablo 1) (10-26). Çalışmamızda tam yanıt %2.86, kısmi yanıt %42.86, stabil hastalık %31.42 ve progresif hastalık %22.86 oranında tespit edilmiştir. Elde edilen toplam yanıt %45.72'dir.

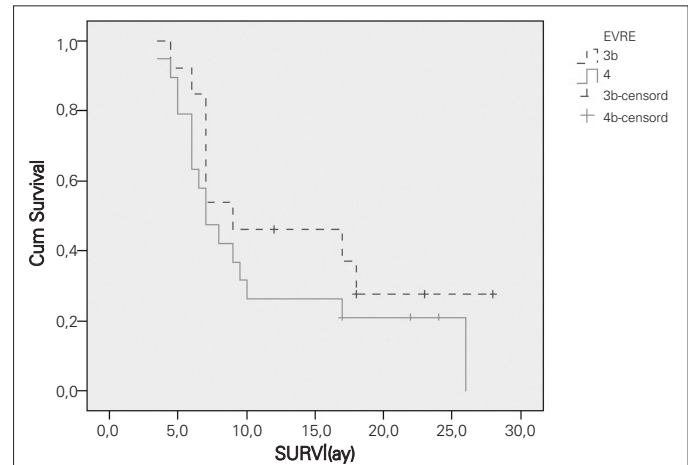
Yapılan çalışmalarda grade-3-4 lökopeni %4-29, grade-3-4 nötropeni %10-62, grade-3-4 trombositopeni %1-17, grade 3-4 anemi % 3-15, grade-3-4 periferik nöropati %6-25 oranında saptanmıştır (7,8-19). Çalışmamızda grade-3-4 nötropeni %2.8, grade-3-4 trombositopeni %0.7, grade 3-4 periferik nöropati %5.6 oranında görülmüştür. Non-hematolojik toksisitelerden en sık grade 3-4 alopesi izlenmiş, doz sınırlayıcı toksisite nötropeni olmuştur.

Faz III çalışmalardan ECOG 1594 çalışmasında paklitaksel / karboplatin, paklitaksel / sisplatin, gemcitabin / sisplatin ve dosetaksel / sisplatin rejimleri karşılaştırılmıştır. Sırasıyla yanıt oranları %17, %21, %22, %17, ortalama yaşam süreleri 8.1 ay, 7.8 ay, 8.1 ay, 7.4 ay, bir yıllık yaşam oranları %34, %31, %36, %31 ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. ECOG çalışmasında yan etki profilleri benzer ancak paklitaksel / karboplatin kolunda febril nötropeni, bulantı, kusma istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (20) (Tablo 2).

Vinorelbin/sisplatin ve paklitaksel/karboplatin rejimlerinin karşılaştırıldığı SWOG 9509 çalışmasında benzer yanıt oranları (%28, %25), ortalama yaşam süreleri (8.1, 8.6 ay) ve bir yıllık yaşam oranları (%36, %38) elde edilmiştir. Vinorelbin / sisplatin rejiminde hayatı tehdit eden grade-3-4 nötropeni ve enfeksiyonlar belirgin olarak fazla izlenmiştir. Non-hematolojik toksisitelerden bulantı ve kusma vinorelbin / sisplatin kolunda, grade 3-4 duyuşal nöropati ise paklitaksel / karboplatin kolunda daha fazla görülmüştür. Vinorelbin / sisplatin rejiminde daha fazla tedaviyi bırakma oranı izlenmiştir (21). Paklitaksel / sisplatin ile paklitaksel / karboplatin rejimlerinin yanıt oranları (%28, %25), ortalama yaşam süreleri (9.8 ay, 8.5 ay) ve 1 yıllık yaşam oranları (%38, %33) benzer bulunmuştur. Nötropeni ve trombositopeni paklitaksel / karboplatin kolunda, bulantı-kusma ve nefrotoksisite paklitaksel/sisplatin kolunda daha sık izlenmiştir (22).



Şekil 1. Tüm olguların sağkalım analizi (Kaplan-Meier yöntemiyle)



Şekil 2. Evreye göre sağkalım analizi (Kaplan-Meier yöntemiyle)

İtalyan Akciğer Kanseri Projesinde paklitaksel / karboplatin, vinorelbin / sisplatin ve gemsitabin / sisplatin rejimleri karşılaştırılmıştır. Yanıt oranları sırası ile %32, %30, %30, ortalama yaşam süreleri 9.9 ay, 9.5 ay, 9.8 ay, bir yıllık yaşam oranları %43, %37, %37 olarak bulunmuştur ve kollar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Vinorelbin / sisplatin kolunda yan etkiler daha fazla izlenmiştir. Grade 3-4 trombositopeni paklitaksel / karboplatin ve gemsitabin / sisplatin kollarında, grade 3-4 alopesi ise paklitaksel/karboplatin kolunda daha sık izlenmiştir (25).

Paklitaksel / karboplatin ve paklitaksel / gemsitabin rejimlerini karşılaştıran bir çalışmada yanıt oranları aynı (%40, %40), ortalama yaşam süreleri 14.1-12,6 ay ve bir yıllık yaşam oranları %50.7, %53.3 olarak saptanmıştır. Toksikite her iki rejimde hafif ve kolay tolere edilebilir bulunmuştur. Paklitaksel/gemsitabin grubunda tedavi masrafları belirgin fazla olmuştur. Toksikite profili, yanıt oranları ve sağkalımın her kolda benzer olması nedeniyle paklitaksel/ karboplatin rejimi önerilmiştir (23). Bir başka seride de yanıt oranları paklitaksel / gemsitabin kolunda %35, paklitaksel / karboplatin kolunda %28, ortalama yaşam süreleri 9.8 ay'a karşılık 10.4 ay, bir yıllık yaşam oranları %41.4'e karşılık %41.7 olarak saptanmıştır. Yanı etkiler ise benzer bulunmuştur (26).

Paklitaksel / karboplatin rejiminin etkinliğinin araştırıldığı çalışmamızda bir yıllık sağkalım oranı Evre IIIB'de %27,7 ve Evre IV'de %36,8, ortalama sağkalım süresi Evre IIIB'de 14.6 ay ve Evre IV'de 10.2 ay olarak bulunmuş, Evre IIIB ve Evre IV hastalar arasında sağkalım açısından fark saptanma-

mıştır ($p=0,248$). Bir yıllık sağkalım oranı Evre-IV'de daha yüksek bulunsun da ortalama sağkalım süresi daha kısadır. Tüm hastaların toplam bir yıllık sağkalım oranı %34.4 ve ortalama sağkalım süresi 11.8 aydır.

Paklitaksel / vinorelbin ile paklitaksel / karboplatin rejimleri karşılaştırıldığında yanıt oranları %45, %42, ortalama yaşam süreleri 11 ay-10 ay, bir yıllık yaşam oranları her iki kolda benzer (%42, %37) bulunmuştur. Nötropeni paklitaksel / vinorelbin kolunda daha sık saptanmıştır (27).

Akciğer kanserinde paklitaksel/karboplatin rejimi ile tüm hastalarda %2.86 tam yanıt, %42.86 kısmi yanıt ve %45.72 toplam yanıt elde edilmiştir. Ortalama sağkalım süresi 11.8 aydır ve en sık görülen toksisite bulguları alopesi ve nötropenidir.

Maliyet etkinliğin incelendiği bir çalışmada vinorelbine-sisplatin, gemsitabine-sisplatin, paklitaksel-karboplatin, dose-taksel-sisplatin ve paklitaksel-sisplatin rejimlerinin maliyetleri hesaplandığında en ucuz rejimin gemsitabine-sisplatin, en pahalısının da paklitaksel-karboplatin olduğu gösterilmiştir (28). Paklitaksel-karboplatin rejimi paklitaksel-sisplatin'e göre uygulama kolaylığı ve tolerabilite profili açısından üstünlüklere sahip olsa da maliyet-etkinlik analizleri küçük hücreli dışı akciğer kanseri kemoterapisinde ilk sıraya paklitaksel-sisplatin yerleştirmektedir (29).

Sonuç olarak paklitaksel / karboplatin rejimi iyi yanıt oranları ve kabul edilebilir toksisiteye sahip olması, kolay uygulanabilirliği ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinin standart birinci hat tedavisinde iyi bir alternatiftir.

Tablo 1. Paklitaksel/Karboplatin ile yapılan Faz I/II/III çalışmaları

Araştırmacı	Hasta sayısı	Yanıt oranı (%)	Ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık yaşam oranı (%)
Langer (8)	54	62	13.2	54
Johnson (9)	51	27	8	37
Natale (10)	49	62	-	-
Belani (11)	36	50	7.8	32
Rowynski (12)	19	37	-	-
Schutte (13)	25	52	-	-
Bunn (14)	50	43	9	41
Giocone (15)	49	25	-	-
Hainsworth (16)	50	46	8	35
Roa (17)	14	50	-	-
Evans (18)	155	36	8	35
Kosmidis (19)	99	31	11.4	50
Shiller (20)	272	15	8.2	35
Kelly (21)	206	25	8	38
Rosell (22)	306	25	8.5	33
Chen (23)	45	40	14.1	50.7
Laohovinij (24)	53	55	13.7	55
Scagliotti (25)	204	32	9.9	43
Kosmidis (26)	252	28	10.4	41.7
Stathopoulos (27)	185	42	10	37
Çalışmamız	35	45	7	34.4

Tablo 2. Paklitaksel/Karboplatin'i içeren randomize faz III çalışmalar

Araştırmacı ve Rejimler	Yanıt (%)	Ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık yaşam (%)	Toksosite
Schiller-EGOG 1594 (20)				
Paklitaksel-Sisplatin	21	7.8	31	
Paklitaksel-Karboplatin	17	8.1	34	
Gemsitabin-Sisplatin	22	8.1	36	PC = PCb =
Dosetaksel-Sisplatin	17	7.4	31	GC = DC
Kelly-SWOG 9505 (21)				
Vinorelbin-Sisplatin	28	8.1	36	
Paklitaksel-Karboplatin	25	8.6	38	VC > PCb
Rosell (22)				
Paklitaksel-Sisplatin	28	9.8	38	
Paklitaksel-Karboplatin	25	8.5	33	PC = PCb
Chen (23)				
Paklitaksel-Gemsitabin	40	12.6	53.3	
Paklitaksel-Karboplatin	40	14.1	50.7	PG = PCb
Scagliotti-ILCP (25)				
Vinorelbin-Sisplatin	30	9.5	37	
Paklitaksel-Karboplatin	32	9.9	43	
Gemsitabin-Sisplatin	30	9.8	37	VC > PCb = GC
Kosmidis (26)				
Paklitaksel-Gemsitabin	35	9.8	41.4	
Paklitaksel-Karboplatin	28	10.4	41.7	PG = PCb
Stathopoulos (27)				
Paklitaksel-Vinorelbin	45	11	42	
Paklitaksel-Karboplatin	42	10	37	PV > PCb

PC- Paklitaksel-Sisplatin, PCb- Paklitaksel-Karboplatin, PG- Paklitaksel-Gemsitabin, PV- Paklitaksel-Vinorelbin,
VC- Vinorelbin-Sisplatin, DC- Dosetaksel-Sisplatin, GC- Gemsitabin-Sisplatin

Kaynaklar

1. Cosaert J, Qoix E. Platinum drugs in the treatment of non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 825-33.
2. Greco FA, Hainsworth J.D. Paclitaxel based therapy in non-small cell lung cancer: improved third generation chemotherapy. *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl. 5): 63-7.
3. Miller AB, Hoodgraten B, Staquet M. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
4. Ramesh K, Bellani CP. Chemotherapy for advanced NSCLC: past, present and future. *Semin Oncol* 1997; 24: 440-54.
5. 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. *BMJ* 1993; 311: 899-909.
6. Cullen M, Billingham J, Woodruffe C et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small cell cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188-94.
7. Natale RB. Preliminary results of phase I/II clinical trial of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (suppl): 2-6.
8. Langer CJ, Leihton JC, Comis RL et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II toxicity, response and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70.
9. Johnson DH, Paul DM, Hande KR et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2054-60.
10. Belani CP. Paclitaxel and dosetaxel combinations in non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 144-51.
11. Belani CP, Aisner J, Hiponia D, et al. Paclitaxel and carboplatin in metastatic non-small cell lung cancer: preliminary results of phase I study. *Semin Oncol* 1996; 23 (suppl): 19-21.
12. Rowynski EK, Flood WA, Sartorius SE et al. Phase I study of paclitaxel as a 3-hour infusion followed by carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl): 48-54.
13. Schutte W, Bork I, Sucker S. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin as firstline treatment in advanced non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol Ann Meet* 1996; 15: 398.
14. Bunn PA Jr, Kelly K. A phase I study of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer: a university of Colorado cancer center study. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl): 2-6.
15. Giaccone G, Huizing M, Posmus PE et al. Dose-finding and sequencing study of paclitaxel and carboplatin in non small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 78-82.
16. Hainsworth JD, Urba WJ, Hon JK et al. One hour paclitaxel plus carboplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: results a multi-institutional phase II trial. *Eur J Cancer* 1998; 34 (5): 654-8.
17. Roa V, Conner A, Mitchel RB. Carboplatin and paclitaxel for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 1998; 16: 381-4.

18. Evans WK, Earle CC, Stewart DJ, et al. Phase II study of a one hour paclitaxel infusion in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18: 83-94.
19. Kosmidis PA, Mylonakis N, Fountzilias G et al. Paclitaxel plus carboplatin in inoperabl non-small cell lung cancer :a phase II study. *Ann Oncol* 1997; 8: 697-9.
20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
21. Kelly K, Crowley J, Bunn PA 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: 3210-8.
22. Rossel R, Gatzemeier U, Betticher D.C. et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-49.
23. Chen Y.M, Perng R.P, Lee Y.C.et al. Paclitaxel plus carboplatin, compared with paclitaxel plus gemcitabine, shows similar efficacy while more cost-effective: a randomized phase II study of combination chemotherapy against inoperable non-small cell lung cancer previously untreated. *Ann Oncol* 2002; 13: 108-15.
24. Laohavinij S, Maoleekoonpairoj S, Cheirsilpa A et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 26: 175-8.
25. Scagliotti G.V, Marinis F.D, Rinaldi M. et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91.
26. Kosmidis PA, Mylonakis N, Nicolaidis C et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3578-85.
27. Stathopoulos G.P, Veslemes M, Georgatou N. et al. Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 1048-55.
28. Pimentel FL, Bhalla S, Laranjeira L, Guerreiro M. Cost-minimization analysis for Portugal of five doublet chemotherapy regimens from two phase III trials in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 52: 365-71.
29. Plosker GL, Hurst M. Paclitaxel: a pharmacoeconomic review of its use in non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1111-34.