

Lokal İleri ve Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Değerlendirilmesi Marmara Üniversitesi Deneyimi

OUTCOME OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS - MARMARA UNIVERSITY EXPERIENCE

*Dr. P. Fulden YUMUK, *Dr. M. Salih İYİKESİCİ, *Dr. Mahmut GÜMÜŞ, *Dr. Mehmet ALİUSTAOĞLU, *Dr. Faysal DANE, *Dr. Gül BAŞARAN, *Dr. Meltem EKENEL, **Dr. Ufuk ABACIOĞLU, *Dr. N. Serdar TURHAL

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, İstanbul

ÖZET

Nisan 1997 ile Şubat 2004 tarihleri arasında onkoloji kliniğimizde tedavi alan 175 KHDAK tanılı hasta retrospektif incelendi. Tüm hastaların performans durumu (PD) ≤ 2 'ydi. İlk seçim tedavi olarak 138 hasta cisplatin içeren bir kombinasyon rejimini radyolojik yanıtı bağlı olarak 3-6 kür aldı. Torasik radyoterapi evre IIIB hastalarında ilk seçim kemoterapi sonrasında ve semptomatik evre IV hastalarda palyatif amaçla yapıldı. Uygun olan evre IIIA hastalar (%8.6) opere edildi. Medyan yaş 60 ve 132 hasta erkekti. PD %77.5 hastada 0'dı. Sırasıyla 16/39/120 hastanın evreleri IIIA/IIIB/IV'dü. Kırksekiz hastaya lokal radyoterapi yapıldı. Ortanca 11 aylık (1-63 ay) izlemde medyan genel sağkalım (GS) süresi 13 ± 1 ay, 1-yıllık GS oranı %51 iken medyan progresyona kadar geçen süre 3ay, 1-yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %16'ydı. Kadınların, iyi PD olanların, cerrahi ve primer radyoterapi yapılabilecek hastaların daha uzun GS'ı olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.005$, $p=0.0001$, $p=0.044$ ve $p=0.0002$). Aynı değişkenler bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. Kliniğimizin sonuçları dünya literatürü ile uyumludur.

Anahtar kelime: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; Antineoplastik kombine kemoterapi protokolleri; Sağkalım analizi

SUMMARY

Treatment outcomes of the 175 advanced and metastatic NSCLC patients who were given chemotherapy since April 1997 were retrospectively evaluated. In 138 patients, a platinum analogue was used in combination with etoposide, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. The thoracic radiotherapy was given to stage IIIB patients after completion of first line chemotherapy and to symptomatic stage IV patients with palliative intent. Eligible stage IIIA patients (8.6%) were operated. Median age was 60 and 132 patients were male. Performance status was 0 in 77.5% and stage was IIIA/IIIB/IV in 16/39/120 patients. Forty-eight patients received local RT. At a median follow-up of 11 months, median overall survival (OS) was 13 months, 1-year OS ratio was 51%. Women, patients with good performance status, having resectable tumors and who received local radiotherapy lived significantly longer ($p=0.005$, $p=0.0001$, $p=0.044$ and $p=0.0002$, respectively). The independent factors influencing the OS were identical. Our results are consistent with the world literature.

Key words: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Survival Analysis

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada en sık ölüm nedeni olan kanser türü haline gelmiştir. Tüm kanserden

ölümlerin yaklaşık üçte biri akciğer kanserlerine bağlıdır. Bu oran meme, prostat ve kolon kanserlerine bağlı yıllık ölüm oranlarının toplamı kadardır. Türkiye'de de en sık görülen ilk 3 kanser içinde-

dir⁽¹⁾. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) tüm akciğer kanserli hastaların %80'ini oluşturmaktadır. Bu grup içinde adenokarsinom (%40), yassı epitel hücreli kanser (%30) ve büyük hücreli karsinom (%10-15) 3 ana tümör tipidir.

KHDAK hastaların %20-30'u lokal ileri ve %30'u uzak metastazlarla başvurmaktadır. Erken evrelerde (I ve II) 1 yıllık sağkalım %70 ve üzerinde iken hastaların ileri evrelerde başvurmasıyla bu değerler azalmaktadır. İleri ve metastatik evredeki KHDAK hastaları tamamen iyileştirilemeyeceğinden bu grup hastada tedavi amacımız palyatifdir, buna ek olarak hastanın genel ve progresyonsuz sağkalımını uzatmaya da çalışırız. Ne yazık ki ileri evre KHDAK hastalarının sadece %30'u verilen kemoteraplere cevap verirler, fakat zaman içinde hastalık ilerlemeye devam eder. TNM'in son yayınlanan sınıflamasında evre III hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları %41.5 ve %20.8 olarak bildirilmiştir⁽²⁾. Bu grup hastalarda 5 yıllık sağkalımın %8.4'e düştüğü görülmektedir. Evre IV hastalarda ise 1 ve 2 yıllık sağkalım %16.9 ve 5.8 iken 5 yıllık sağkalım %1.6'dır. Evre IV hastaların ortalama sağkalımları malin plevral effüzyonlu evre IIIB hastalarla aynıdır ve 8 ay kadardır.

Ayaktan tedavi merkezimizde kemoterapi alan ileri evre KHDAK hastalarının sağkalım analizlerini yapmak ve olgularımızdaki önemli prognostik faktörleri göstermek amacıyla hastalarımızın verileri değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Merkezinde Nisan 1997 ile Şubat 2004 tarihleri arasında kemoterapi verilen evre III ve IV KHDAK tanılı 175 hastanın verileri geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri incelenilerek bu verilerin genel sağkalım ve progresyona kadar geçen süre üzerindeki etkileri değerlendirildi.

Tüm hastaların histolojik doku tanıları mevcut ve olgular bilgisayarlı tomografi verileri ile klinik olarak evrelendirildiler. Gerekli görülen olgularda mediastinoskopi ve tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı. Dünya Sağlık Örgütü performans ölçütüne göre performansı 0-2 arasında olan hastalara kemoterapi uygulandı.

Kemoterapi olarak vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, etoposide veya docetaxel ile cisplatin veya carboplatin kombine ve/veya tek başına uygulandı. Kemoterapi dozları ve uygulama şemalarını Tablo 1'de verilmiştir. Kemoterapi hastanın performansı, tedavinin toksisitesi veya hastalığın cevabına bağlı olarak 3 ila 6 kür verildi. Performans durumu 0-1 olan olgularda hastalık progresyonu halinde ilk seçim kemoterapi için taksanlar verilmemişse docetaxel, eğer daha önce taxan uygulanmışsa gemcitabine 2. seçim tedavi ajanı olarak tercih edildi.

Üç kür neoadjuvan kemoterapi sonrasında operasyona uygun olduğu düşünülen evre IIIA ve IIIB hastalarda (olguların %8.6'sı) mediastinoskopi,

Tablo 1. Kullanılan kemoterapi şemaları ve dozları

İlaçlar	Dozlar (mg/m ² /gün)	Kullanım Şeması
Kombine tedaviler		
Cisplatin	60-80	1. gün, 21 günde bir
Carboplatin	AUC=5-6	1. gün, 21 günde bir
Etoposide	100	1-3. günler, 21 günde bir
Vinorelbine	25-30	1. ve 8. günler, 21 günde bir
Gemcitabine	1000	1. ve 8. günler, 21 günde bir
Docetaxel	75	1. gün, 21 günde bir
Docetaxel	30	1. ve 8. günler, 21 günde bir
Paclitaxel	175	1. gün, 21 günde bir
Paclitaxel	112.5	1. ve 8. günler, 21 günde bir
Tek ajanlı tedaviler		
Carboplatin	AUC=5-6	1. gün, 21 günde bir
Vinorelbine	25-30	1, 8, 15. günler, 28 günde bir
Docetaxel	75	1. gün, 21 günde bir
Docetaxel	30-36	1. ve 8. günler, 21 günde bir
Paclitaxel	175	1. gün, 21 günde bir
Paclitaxel	70-80	1. ve 8. günler, 21 günde bir

AUC: Eğrinin altındaki alan

bronkoskopi ve biyopsiler tekrarlandı. Uygun vakalar lobektomi veya pnömonektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Gerekli görüldüğünde evre IIIA ve IIIB hastalarda küratif, evre IV olgularda palyatif amaçlı radyoterapi planlandı. Tümör loju ve ilgili mediastene ön-arka alandan 40 Gy (1.8-2 Gyx20 frx), tümör loju ve tutulmuş lenf nodlarına medulla alan dışı bırakılarak en uygun doz dağılımını sağlayacak şekilde 20 Gy (1.8-2 Gyx10 frx) boost olmak üzere tümör volumüne toplam 60-61.2 Gy TD eksternal radyoterapi uygulandı. Bu tedavi haftada 5 gün verilmek üzere 6 hafta içinde tamamlandı. Hastalar bilgisayarlı tomografi temelli radyoterapi planlaması ve gerekli blok uygulamalarıyla multipl alan düzenlemesi yapıldı. Palyatif olarak tedavi edilen hastalarda gerekli olan radyoterapi alanına verilen toplam doz 30 Gy/10 fraksiyon olarak hesaplandı.

İstatistik Analizi

Genel sağkalım (GS) ve progresyona kadar geçen süre sırasıyla tanı tarihinden (herhangi bir nedenle) ölüm tarihine ve objektif olarak hastalığın ilerleme tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalık ilerlemesinden önce ölüm olur ise o tarih progresyon tarihi kabul edildi. Sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı⁽³⁾. Yaşın (65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü), cinsiyetin (kadın ile erkek), başlangıçtaki hastanın performans durumunun (ECOG 0 ile 1-2), tümörün histolojik tipi, hastalığın evresinin (IIIA ile IIIB/IV), primer tedavi amaçlı cerrahi veya radyoterapi yapılıp yapılmadığının prognostik etkileri tek ve çok değişkenli analizle incelendi. Tek değişkenli sağkalım analizlerinde Log rank testi kullanıldı⁽⁴⁾. Sağkalımı bağımsız olarak etkileyen faktörler çok değişkenli Cox proportional hazard model ile hesaplandı.

SONUÇLAR

Olgu grubumuzun medyan yaşı 60 (35-87) iken hastaların %75.4'ü erkekti. Adenokanser ve skuamöz hücreli kanser tipleri birbirine benzer oranlarda görülürken olguların %35.4'ünde bir alt tip belirlenememişti. Sadece 4 hastada büyük hücreli kanser görülmüştü. Hastalarımızın %62'si evre IV, %25'i IIIB iken evre IIIA olan sadece 23 olgu mevcuttu. Performans durumu 0 olan hastalar grubun %78'ini oluşturdu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların %8.6'sı opere edilirken %27.4'üne lokal radyoterapi yapılmıştı. Olguların ilk seçim

Tablo 2. Hastaların karakteristikleri		
	Olgu Sayısı	Oran (%)
Yaş (Medyan)	60 (35-87)	
Cins	175	
Erkek	132	75.4
Kadın	43	24.6
Performans Durumu	129	
0	100	77.5
1	21	16.3
2	8	4.6
Evre		
IIIA	16	9.1
IIIB	39	22.3
IV	120	68.6
Histoloji		
Adenokarsinom	57	32.6
Skuamöz hücreli karsinom	52	29.7
KHDAK	62	35.4
Büyük hücreli karsinom	4	2.3
İlk Seçim KT	162	
Tek ajan P/Carb	6	3.7
Tek ajan G/N	18	11.1
PacCarb	34	21
GP/Carb	30	18.5
NP/Carb	63	38.9
DP/Carb	1	0.6
EP/Carb	10	6.2
İlk Seçim KT Kür Sayısı	126	
1-2	20	15.9
3-4	74	58.7
5-6	30	23.8
7-8	2	1.6
İkinci Seçim KT	60	
Tek ajan P/Carb	2	3.3
Tek ajan G/N	14	23.3
Tek ajan D/Pac	20	33.3
PacCarb	5	8.3
GP/Carb	15	25
NP/Carb	1	1.7
EP/Carb	3	5
İkinci Seçim KT Kür Sayısı	44	
1-4	39	88.6
≥5	5	11.4
KT: Kemoterapi; P: Cisplatin; Carb: Carboplatin; G: Gemcitabine; N: Vinorelbine; Pac: Paclitaxel; D: Docetaxel; E: Etoposide		

olarak platin içeren rejimler verilmesi tercih edilirken sadece %14.8 olguda tek ajan tedavi uygulanmıştı. İkinci seçim tedavi sadece 60 hastaya verilirken öncelikle tek ajan ilaçlar kullanılmıştı. Hastalara her iki seçim tedavi için de medyan 3 kür kemoterapi uygulanmıştı.

Hastalarımızdan sadece bir tanesi ikinci seçim

olarak 10 kür docetaxel aldı. Otuzbeş yaşında bir bayan olan olguda hastalık her değerlendirildiğinde, hasta kemoterapiye kısmi yanıt vermeye devam etmişti.

Onbir aylık (1-63 ay) medyan takip süresinde 163 (%94) olgunun hastalığı progrese oldu ve 137 (%78.3) olgu öldü. GS ve progresyona kadar geçen süre sırasıyla 13 ve 3 aydı. Bir yıllık GS ve progresyonsuz sağkalım oranı sırasıyla %51 ve %16 idi.

Kadınların, tanı sırasında iyi performans durumu olanlar, cerrahi ve primer radyoterapi yapılan hastaların daha uzun GS'ı olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.005$, $p=0.0001$, $p=0.044$ ve $p=0.0002$). Yaş, evre ve tümör histolojisinin sağkalıma bir etkisi olmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0.59$, $p=0.86$ ve $p=0.29$). Cinsiyet, hastalığın başlangıcındaki performansı, hastalığın evresi ve lokal radyoterapi yapılması GS'ı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.033$ ve $p=0.001$), (Tablo 3).

TARTIŞMA

İleri evre KHDAK hastalarında kemoterapi (cisplatin içeren eski rejimler) destekleyici tedaviye oranla genel sağkalımı anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu daha önce yayınlanan 4 meta-analizle gösterilmiştir⁽⁵⁻¹⁰⁾. Kemoterapi ile 1 yıllık sağkalımda %10 oranında ve genel sağkalım süresinde ise 1.5 aylık mutlak artış görülmüştür⁽⁹⁾. Bunun yanısıra randomize çalışmada kemoterapinin semptomları azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı da gösterilmiştir^(9,10). Bu çalışmaların hiçbirinde vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine gibi yeni ajanlar kullanılmamıştır. Aynı zamanda kombine tedaviler de tek ajanlı tedavilere oranla daha faydalı bulunmuştur^(11,14). Yeni bulunan ilaçların tedavilere katılmasıyla yanıt ve 1 yıllık sağkalım oranlarında belirgin artış görülürken genel sağkalım süresinde eski rejimlere oranla anlamlı bir fark bulunmamıştır^(11,12,14-19). SWOG 950920 ve ECOG 159421

Tablo 3. Prognostik faktörlerin genel sağkalıma etkileri (tek değişkenli analiz)

Değişken	1-Y GS (%)	2-YGS (%)	Medyan GS±SS (ay) (CI %95)	p
Tüm Grup	51	22	13±1 (11-15)	
Yaş				
<65	53	22	13±1 (10-16)	0.59
≥65	45	21	12±1 (9-15)	
Cins				
Kadın	56	37	16±4 (9-23)	0.005*
Erkek	49	17	12±1 (9-15)	
Histoloji				
NSCLC	44	15	11±1 (9-13)	0.29
Adenokarsinom	60	30	16±1 (13-19)	
Skvamöz hücreli kanser	49	17	12±1 (9-15)	
Performans Durumu				
0	64	27	16±1 (13-19)	0.0001*
1-2	21	11	8±2 (3-13)	
Evre				
IIIA	56	27	14±2 (10-18)	0.77
IIIB ve IV	51	21	13±1 (10-16)	
Cerrahi				
Var	70	53	34±14 (6-62)	0.044*
Yok	50	19	12±1 (10-14)	
Primer RT				
Var	74	42	22±3 (15-29)	0.0002*
Yok	42	13	10±1 (8-12)	

* İstatistiksel olarak anlamlı; YGS: Yıllık genel sağkalım; GS: Genel sağkalım; SS: Standart sapma; CI: Güvenilirlik aralığı; RT: Radyoterapi

çalışmalarında yeni bulunan ilaçların kullanıldığı kombinasyonlar karşılaştırılmış ve gruplar arasında genel sağkalım farkı bulunmamıştır. Son yıllarda açıklanan faz III çalışmalarda medyan sağkalım süreleri 8-10 ay, 1-yıllık sağkalım oranları ise %30-35 olarak verilmektedir⁽²²⁾. Bizim serimizde evre IIIB ve IV hastalar için genel sağkalım 13 ay, 1 yıllık sağkalım oranı ise %51 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçların yukarıda bahsedilen faz III çalışmaların sağkalım verilerinden daha iyi olmasının nedeni bu grup içinde sadece plevral efüzyonu olan değil tüm evre IIIB hastaların değerlendirilmiş olması olabilir.

Lokal ileri evre KHDAK'de bundan on yıl önce standart tedavi eksternal radyoterapi iken, radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ile kabul edilebilir toksisite artışıyla beraber belirgin sağkalım artışı sağlanmış ve lokal ileri evre KHDAK'de standart tedavi kemoradyoterapi kombinasyonları olmuştur. Kemoradyoterapi kombinasyonlarının inceleyen randomize çalışmaları değerlendiren üç metaanaliz yapılmıştır ve kombine tedavinin sağkalımı artırdığı her üç yayında da gösterilmiştir⁽²³⁻²⁵⁾. Metaanalizlerde yıllık ölüm riskinde %9 azalma, 2 yıllık sağkalımda %3'lük 5 yılda ise %2'lik artış olduğu gösterilirken cisplatin içeren tedavilerin ölüm riskini %13 azalttığı bildirilmiştir. Biz de lokal ileri hastalığı olan olgularda ardışık kemoradyoterapi uyguladık.

Platin içeren rejimler sonrası cevapsız veya kısa sürede yinelemiş hastalarda Shepherd ve ark.nın yaptığı çalışmada⁽²⁶⁾ docetaxel'in destek tedavisine göre sağkalımı, progresyona kadar geçen süreyi ve 1 yıllık sağkalım oranlarını anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada daha önce taksan kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu sonuçlar Fosella ve ark.nın çalışmasıyla⁽²⁷⁾ desteklenmiştir. Daha önce paclitaxel kullanan hastaların da alındığı çalışmada tek ajan docetaxel'in vinorelbine veya ifosfamide oranla anlamlı olarak daha iyi genel cevap oranlarına, progresyonsuz sağkalım süresine ve 1 yıllık sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir. Burada genel sağkalımda fark bulunmamıştır. Her 2 çalışmada da 3 haftada bir verilen 75 mg/m² docetaxel'in daha yüksek doz kadar etkili ve çok daha az toksik olduğu belirtilmiştir. Marmara Onkoloji Bilim Dalı olarak ikinci seçim tedavide ön planda tek ajanlı rejimleri uyguluyoruz. Daha önce taxan veya vinorelbine kullanmayan hastalarımızda docetaxel'i tercih ediyoruz.

İleri evre KHDAK hastalarında toplam kaç kür tedavi verileceği de tartışma konusudur. Genellikle

6 kür kemoterapi verilmesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalar daha kısa sürede tamamlanan tedavilerden gerekli etkinin sağlandığını bildirmektedir. Üç ile altı kür kemoterapinin karşılaştırıldığı çalışmada tedaviyi uzatmanın yan etkileri artırma dışında bir fayda sağlamadığı vurgulanmıştır⁽²⁸⁾. Socinski ve ark.nın çalışmasında paclitaxel-carboplatin kombinasyon tedavisinin sağkalım, cevap oranları, veya yaşam kalitesi açısından 4 kürden daha uzun süre verilmesinin ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

İleri evre KHDAK'de sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler hastanın performans durumu, kilo kaybı öyküsü ve hastalığın evresi olarak bildirilmiştir³⁰. Bunlara ek olarak cinsiyet, serum laktik dehidrojenaz seviyesi, kemoterapi verilmesi, metastaz sayısı ve hayati organ tutulumu da prognostik faktörler olarak gösterilmiştir. Bizim kendi serimizde de literatürle uyumlu veriler elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Özteki I, Üskent N, Baloğlu H, Savran B: A research about lung cancer in Turkey. *Medikal Dergi* 1994; 3946.
2. Lung. In American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Handbook, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 189-203.
3. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
4. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-70.
5. Grilli R, Oxman AD, Julian JA: Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: How much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993; 11: 1866-72.
6. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al: Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
7. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al: Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994; 106: 861-5.
8. 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 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
9. Cullen M, Billingham J, Woodraffe 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.
10. Billingham LJ, Cullen MH: The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell

- lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1671-5.
11. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al: Randomized 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: 2459-65.
 12. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al: Randomized study of vinorelbine 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: 360-7.
 13. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al: Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin treatment in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-8.
 14. Bonomi P, Kim KM, 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: 623-31.
 15. Giaccone G, Splinter TAW, Debruyne C, et al: Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2133-41.
 16. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al: Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-9.
 17. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, 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: 122-30.
 18. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al: Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-30.
 19. Belani CP, Natale RB, Lee JS, et al: Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 455a.
 20. Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al: A 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.
 21. 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.
 22. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 226-43.
 23. 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 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
 24. Pritchard RS, Anthony SP: Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-9.
 25. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB Nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer* 1995; 76: 593-601.
 26. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, 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.
 27. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, 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. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
 28. Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, et al: Duration of chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-43.
 29. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al: Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1335-43.
 30. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-26.