

# İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kemoterapinin son yıllarda gelişim ve etkinliğinin değerlendirilmesine kısa bir bakış

A brief look at the evaluation of the development and effectiveness of cytotoxic chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer

Sernaz UZUNOĞLU,<sup>1</sup> Hakan KARAGÖL,<sup>1</sup> Özgür TANRIVERDİ,<sup>2</sup> İrfan ÇİÇİN,<sup>1</sup> Murat ÇALOĞLU,<sup>3</sup> Zafer KOÇAK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Edirne;

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Aydın;

<sup>3</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Edirne

Sistemik kemoterapi ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, sadece en iyi destek tedavi ile karşılaştırıldığında hem sağkalımı uzatmakta hem de semptomlarda düzelme sağlamaktadır. Ancak standart sitotoksik rejimler ile elde edilen sonuçlar henüz çok tatmin edici değildir. Refrakter hastalıkta ise tedavi etkinliğindeki düşüklük daha belirgin olup refrakter hastalığı daha iyi anlamak ve yeni tedavi opsiyonları geliştirmek halen öncelikli bir sorun olarak devam etmektedir. İkinci seçenek tedavi yaklaşımları içinde, yeni kemoterapi şemalarının yanı sıra epidermal *growth* faktör reseptör ve anjiyogenezisi bloke eden hedefe yönelik tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar hem standart sitotoksik hem de yeni hedefe yönelik tedavilere verilen yanıtın prognostik ve prediktif göstergelerinin ayırt edilebilmesi yönünde odaklanmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Küçük hücre dışı akciğer kanseri; sistemik kemoterapi; yeni nesil ilaçlar.

Systemic chemotherapy for patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer prolongs survival and palliates symptoms, when compared with the best supportive care alone. However, the results of standard cytotoxic regimens are not yet satisfactory. As the effectiveness in the treatment of refractory disease is low, it still remains critical to better understand and develop new treatment options for refractory disease. Within the second-line therapeutic approaches, there are new chemotherapeutic schemes as well as molecular-targeted treatment options that block the epidermal growth factor receptor or angiogenesis. Future research efforts should focus on identifying prognostic and predictive markers of benefit not only for the standard cytotoxic agents, but also for the new target-driven agents currently.

**Key words:** Non-small-cell lung cancer; systemic chemotherapy; new generation agents.

Akciğer kanseri en sık ölüme yol açan kanser türüdür. Batı ülkelerinde artan sigara kullanımına paralel olarak, erkeklerden sonra kadınlarda da en sık rastlanan kanser türü haline gelmiştir. Tüm akciğer kanseri vakalarının %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturur. Sitotoksik kemoterapi (KT), KHDAK tedavisinde giderek artan bir öneme sahiptir. Opere hastalıkta adjuvan KT uygulanması kür şansını yükseltir.<sup>[1-3]</sup> Aynı şe-

kilde ilerlemiş hastalıkta da (evre III-B ve metastatik hastalık) uygulanan KT sağkalım süresini artırır ve yaşam kalitesini daha iyi hale getirir. Özellikle platin ve yeni jenerasyonların (taksan, vinorelbin, gemsitabin, irinotekan) kombinasyonunun kullanımı ile yüksek yanıt oranları elde edilmektedir. Son yıllarda sistemik tedavide KT'nin yanı sıra hedefe yönelik ajanlar da KT ile kombinasyon şeklinde veya tek başlarına KHDAK tedavi-

sinde araştırılmaya başlamıştır.<sup>[4]</sup> Bu yazıda, ileri evre KHDAK tanısı alan hastalarda kullanılan sistemik tedavi ajanları son gelişmelerin ışığında tartışılmıştır.

## Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Kemoterapinin Yeri

### I-Birinci basamak tedavide kemoterapinin yeri

KHDAK hastalarında en iyi destek tedavi (EİDT) ile karşılaştırıldığında platinli kombinasyonları içeren sistemik KT'nin hem sağkalımda hem de yaşam kalitesi ve performans üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı ortaya konmuştur.<sup>[5]</sup> Metaanalizler ve faz III çalışmalar ile KHDAK'de birinci basamak KT ile elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir;

#### A) Tek ajan sisplatin / karboplatin ile EİDT'nin karşılaştırılması:

EİDT ile tek ajan sisplatinini karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur.

#### B) Platin dışı tek ajan ile EİDT'nin karşılaştırılması:

Dosetaksel, paklitaksel ve özellikle yaşlı hastalarda haftalık olarak verilen vinorelbinin EİDT'ye karşı üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>[6,7,9]</sup> Gemsitabin ile yapılan çalışmada sağkalımda üstünlük göz-

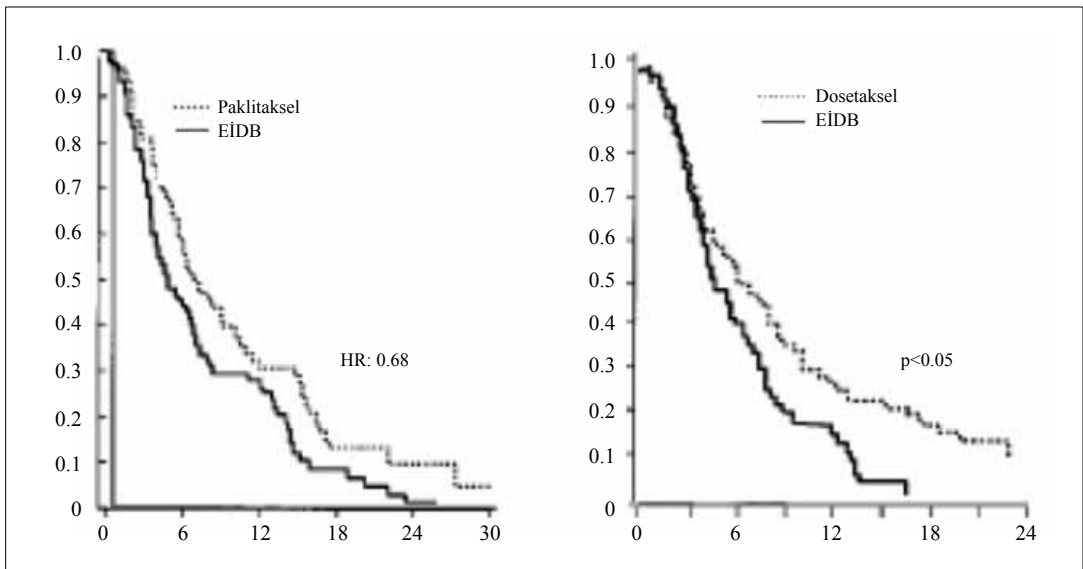
lenmezken, yaşam kalitesinde belirgin düzelme ve palyatif RT ihtiyacında azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Platin dışı tek ajanlı rejimlerin EİDT ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise yaşam süresinde uzama veya en azından yaşam kalitesinde artış görülmüştür.<sup>[6-9]</sup> Şekil 1'de paklitaksel ve dosetakselin EİDT ile karşılaştırıldığı çalışmalardaki sağkalım eğrileri görülmektedir.<sup>[6,7]</sup>

#### C) Platinli kombinasyonlar ile EİDT karşılaştırılması:

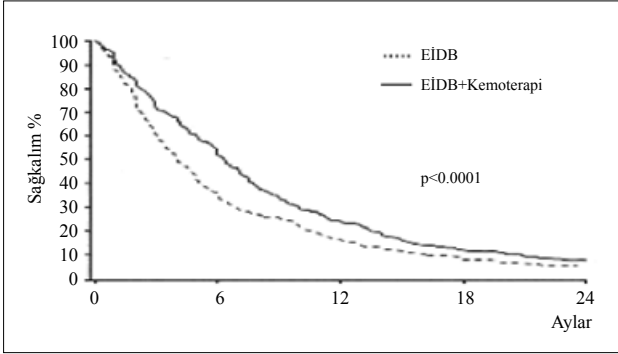
Platin kombinasyonları ile EİDB karşılaştıran çalışmalarda KT kolunda belirgin sağkalım uzaması görülmüştür. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative* Grubunun (NSCLCCG) yapmış olduğu metaanalizde sisplatin kombinasyonu ile EİDB karşılaştırılmış ve kemoterapi ile anlamlı genel sağkalım artışı ( $p<0.0001$ ) saptanmıştır. Bir yıllık yaşam süresinde de %10'luk mutlak kazanım sağlandığı görülmüştür.<sup>[5]</sup> Şekil 2'de platinli kombinasyon KT'si ile EİDT'nin sağkalım eğrilerinin karşılaştırıldığı grafik görülmektedir.<sup>[5]</sup>

#### D) Eski nesil platinli kombinasyonlar ile yeni nesil tek ajan karşılaştırılması:

Eski nesil sisplatinli kombinasyonlar (sisplatin + etoposid, sisplatin + vindesin) ile yeni nesil tek ajanlı tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda; etkinli-



Şekil 1. Paklitaksel ve dosetakselin EİDT ile karşılaştırıldığı çalışmalardaki sağ kalım eğrileri görülmektedir.<sup>[2,3]</sup>



Şekil 2. Platinli kombinasyon KT'si ile EİDB'nin sağkalım eğrilerinin karşılaştırıldığı grafik görülmektedir.<sup>[1]</sup>

ğin eşit, toksisitenin ise tek ajanlı kolda daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaların analizinde tüm gruplarda cevap oranları yaklaşık olarak %20 olarak bildirilmiş ve gruplar arasında ciddi veya klinik olarak anlamlı bir sağkalım farkı saptanmamıştır. Sonuç olarak yeni nesil tek ajanın kullanımı düşük toksisite nedeniyle kombinasyon tedavisinin uygun olmadığı hastalarda ve yaşlı hastalarda önerilmektedir.<sup>[10-14]</sup> Bu çalışmaların bazıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

#### E) Yeni nesil ajanlı sisplatin kombinasyonları ile tek ajan sisplatin karşılaştırması:

Sisplatin ile yeni ajanların kombinasyonunun tek ajan sisplatin ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, kombine KT'nin genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı ancak daha toksik olduğu belirlenmiştir.<sup>[15-17]</sup> Tek başına sisplatin ile elde edilen sağkalım 6 ay iken, vinorelbin ve sisplatin kombine tedavisiyle sağkalımın 8 aya kadar uzadığı gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Sisplatin ve gemsitabin kombinasyonunun tek başına sisplatin göre sağkalımı 7 hafta daha uzattığı bildirilmiştir.<sup>[15]</sup>

#### F) Yeni nesil ajanlı sisplatin kombinasyonları ile tek ajan yeni nesil karşılaştırılması:

Sisplatin ile yeni nesil ilaç kombinasyonunun, tek ajan yeni nesil ilaç rejimleriyle karşılaştırıldığı çalışmaların metaanalizinde kombine rejimin genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı ancak daha toksik olduğu belirlenmiştir.<sup>[18]</sup> Toplam 2374 hastayı içeren bu metaanalizde yeni ajana platin eklenmesinin tek başına yeni ajan kullanımına göre yaklaşık iki kat daha fazla yanıt oranı sağladığı tespit edilmiştir. Kombine KT'nin, sağkalım bakımından anlamlı bir üstünlük sağladığı bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Bu çalışmaların bazıları Tablo 2'de özetlenmiştir.

#### G) Yeni nesil ajanlı sisplatin kombinasyonu ile eski nesil ajanlı sisplatin kombinasyonunun karşılaştırılması:

Baggstrom ve ark.'nın yaptığı bir metaanalizde; yeni ajan ve platin birlikteliği eski ajan ve platin kombinasyonu ile karşılaştırılmış, sonuçta yeni ajanla birleşiminin bir yıllık genel sağkalımda %4, yanıt oranında ise %13 artış sağladığı, toksisiteye bağlı ölüm oranlarının ise her iki grupta benzer olduğu belirlenmiştir.<sup>[19]</sup>

#### H) Yeni nesil platin kombinasyonunun başka bir yeni nesil platin kombinasyonu ile karşılaştırılması:

Platinle kombine yeni nesil ilaçlardan oluşan rejimleri karşılaştıran çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, yanıt ve genel sağkalım oranları açısından anlamlı farkları olmadığı ancak toksisite profili ve maliyet açısından farklılıklar göstermiştir.<sup>[20]</sup> Yeni ajanın seçimi tecrübe, kolay uygulanabilirlik, toksisite ve maliyet göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. SWOG (*Southwest On-*

Tablo 1

Eski ajan sisplatin kombinasyonları ile tek başına yeni ajan karşılaştıran randomize iki çalışmanın sonuçları tabloda özetlenmiştir

İlk yazar adı	Tedavi	Hasta sayısı	Objektif yanıt (%)	Ortalama sağ kalım (hafta)	p
Peng	Gemsitabine	26	19	37	NS
	Eroposid/sisplatin	24	21	48	
Manegold	Gemsitabine	71	18.2	28.6	NS
	Eroposid/sisplatin	75	15.3	32.9	

**Tablo 2**

Tek başına yeni ajan ile yeni ajan sisplatin veya karboplatin kombinasyonlarını karşılaştıran randomize çalışmalar

İlk yazar adı	Tedavi	Hasta sayısı	Objektif yanıt (%)	Ortalama sağ kalım (hafta)	Bir yıllık sağkalım (%)	p
Lilenbaum	Paklitaksel	288	16	28.2	33	0.04
	Paklitaksel/karboplatin	296	30	36.8	37	
Sederholm	Gemsitabin	170	11.5	39	32	0.016
	Gemsitabin/karboplatin	164	29.6	47.7	41	
Georgoulas	Dosetaksel	148	18	34.7	42	NS
	Dosetaksel/sisplatin	155	35	43.8	48	
Le Chevalier	Vinorelbin	206	14	31	30	<0.01
	Vinorelbin/sisplatin	206	30	40	35	

*cology Group*) çalışmasında, vinorelbin ve sisp-  
latin birleşimi paklitaksel ve karboplatin birleşimi ile karşılaştırılmıştır. Karboplatin ve paklitaksel kolunda daha az bulantı, kusma, renal toksisite ve miyelosupresyon olurken nörotoksiste daha sık saptanmış ve maliyet bu kolda daha yüksek tespit edilmiştir.<sup>[21]</sup> Schiller ve ark.'nın dört farklı ilaç kombinasyonunu (sisp-  
latin + paklitaksel, sisp-  
latin + dosetaksel, sisp-  
latin + gemzar, karboplatin + paklitaksel) karşılaştırdıkları faz III çalışmasında, yanıt oranları ve sağkalım yönünden kollar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken; uygulanabilirlik, toksisite ve maliyet açısından anlamlı farklar tespit edilmiştir. Haftalık verilen KT rejimleri ve sisp-  
latin için uzun süreli hidrasyon gerekliliği uygulanabilirlik açısından zorluklar içermektedir. Karbopla-

tin ve paklitaksel kolunda III. ve IV. derecede toksisite, bulantı kusma ve febril nötropeni önemli ölçüde daha az görülürken nöropati daha sık saptanmaktadır.<sup>[22]</sup>

#### ***1) Yeni nesil ajanlı sisp- latin kombinasyonunun yeni nesil ajanlı karboplatin kombinasyonu ile karşılaştırılması:***

Yeni ajan ile birlikte platinin kombine edildiği rejimlerinde, karboplatin ile sisp-  
latinli kollar arasında karşılaştırmanın yapıldığı bir analizde, sisp-  
latinli kombinasyonların anlamlı sağkalım farkı sağladığı görülmüştür.<sup>[23]</sup> Randomize sekiz çalışmanın incelendiği bu metaanalizde sisp-  
latinli kombinasyonlarda daha yüksek oranda objektif yanıt oranları elde edilmiştir. Grad 3 veya 4 bulantı

**Tablo 3**

Gefitinib ve erlotinibin ilk seçenek tedavide kemoterapiye kombine edilmesinin etkinliğini araştıran çalışmalar

Çalışma	İlaç	Genel sağkalım (ay)	p
INTACT-1 (n=1093)	Gefitinib + CDDP + Gemsitabine	9.9	0.45
	CDDP + Gemsitabine	10.9	
INTACT-2 (n=1037)	Gefitinib + Karboplatin + Paklitaksel	9.3	0.64
	Karboplatin + Paklitaksel	9.9	
TALENT (n=1172)	Erlotinib + CDDP + Gemsitabine	9.9	>0.05
	CDDP + Gemsitabine	10.1	
TRIBUTE (n=1059)	Erlotinib + Karboplatin + Paklitaksel	10.5	0.95
	Karboplatin + Paklitaksel	10.5	

kusma sisplatin kolunda daha sıkken, Grad 3 veya 4 trombositopeni karboplatin kolunda daha fazla saptanmıştır. Grad 3 veya 4 nötropeni ve Grad 3 veya 4 nefrotoksisite ise iki grup arasında benzer oranlarda görülmüştür. Oysa eski ajanlar ile kombine sisplatinli rejimler karboplatinli rejimlerle karşılaştırıldığında survi avantajının ortadan kalktığı görülmektedir.<sup>[23]</sup>

### ***İ) Platin içeren iki ilaç kombinasyonunun 3 veya daha fazla ilaç kombinasyonu ile karşılaştırılması:***

Platin içeren iki ilaçlı kombinasyon rejimleri ile karşılaştırıldığında 3 veya daha fazla ilaçlı kombinasyon rejimlerinin etkinliğinin farklı olmadığı, ancak toksisitenin belirgin olarak 3'lü rejimlerde arttığı görülmüştür.<sup>[24-27]</sup>

### ***II-İkinci basamak tedavide kemoterapinin yeri***

Birinci basamak tedaviye dirençli veya tedavi sonrası ilk 6 ayda progresyon gösteren ancak performans statüsü halen iyi olan ileri evre KHDAK hastalarında ikinci basamak tedavi standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Fosella ve ark.'nın 1996 yılına kadar yapılan ikinci basamak tedavi çalışmalarının sonuçlarını derledikleri yazılarında; çalışmaların yaklaşık yarısında hiçbir yanıtın alınmadığı, objektif cevap oranlarının %15'den az olduğu, median ve 1 yıllık sağkalım oranlarının da çalışmalarda belirtilmediği rapor edilmiştir.<sup>[28]</sup> Ancak 100 mg/m<sup>2</sup> dosetaksel ile ikinci basamak tedavinin incelendiği ve 312 hastayı içeren 7 faz II çalışmada %14-24 yanıt oranı, medyan 6-11 ay sağkalım ve %25-44 bir yıllık medyan sağkalım oranlarının belirlenmesi üzerine faz III çalışmalara geçilmiştir. Shepherd ve ark. yaptıkları ilk çalışmada (TAX317) 205 hastayı dosetaxel ve EİDT koluna, Fosella ve ark. ise 373 sayıdaki hastaya dosetaksel, vinorelbin veya ifosfamid kollarına randomize etmişlerdir. Dosetaksel 75mg/m<sup>2</sup> verilen kolda bir yıllık sağkalımın anlamlı yüksek tespit edilmesi üzerine dosetaksel ikinci basamak tedavi için FDA tarafından onay almıştır. Ancak tedavideki etkinliğine rağmen febril nötropeni, asteni, alopesi gibi dosetaksele bağlı yan etkiler önemli sorun olmuş ve bu nedenle ikinci basamak tedavide yeni ajanlara ihtiyaç açıkça devam etmiştir.<sup>[29,30]</sup>

Yapılan bir çalışmada ikinci basamak tedavide pemetreksed ve dosetakseli karşılaştırdıkları faz III çalışmada iki ajanın bir yıllık sağkalım tedavie yanıt yönünden birbirleriyle benzer etkileri olduğu saptanmıştır. Pemetreksed ile toksik etkilerinin daha az görülmesi ve bu nedenle daha az destek tedavi ve hospitalizasyon ihtiyacının olması nedeniyle birçok araştırmacı tarafından ikinci basamak tedavide pemetreksed standart seçenek olarak kabul görmüştür.<sup>[31]</sup>

### ***KHDAK'de hedefe yönelik tedaviler***

Kanser hücre biyolojisindeki gelişmeler hedefe yönelik ajanların gelişmesine sebep olmuştur. Faz III çalışmalarda KHDAK'de günümüze kadar etkinliği belirlenmiş iki grup ilaç vardır;

#### ***1- Epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörü (Epidermal Growth Factor Reseptor Tyrosin Kinase Inhibitor; EGFR TKI)***

Yapılan çalışmalarda KHDAK hücrelerinde EGFR mutasyonları tesbit edilmiş ve EGFR'den kaynaklanan aşırı sinyalin KHDAK'nin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir yerinin olduğu saptanmıştır. EGFR'nün intrasellüler tirozin kinaz bölgesine bağlanarak aktivitesini inhibe eden ve oral olarak kullanılabilen gefitinib ve erlotinib ile faz II ve faz III çalışmalar yapılmıştır. Faz II IDEAL 1 ve 2 çalışmalarında daha önce birden çok sitotoksik KT alan ileri evre KHDAK hastalarında gefitinibin etkinliği değerlendirilmiş ve tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.<sup>[32,33]</sup> Ancak bunların ardından, Thatcher ve ark.'nın yaptığı faz III ISEL çalışmasında gefitinib ile EİDT karşılaştırılmış, çalışma sonucunda gefitinibin sağkalım avantajı sağlamadığı görülmüştür.<sup>[34]</sup> Daha sonra yapılan subgroup analizinde ise Asya kökenli ve hiç sigara içmemiş hastalarda belirgin bir sağkalım avantajı sağladığı belirlenmiştir.<sup>[35]</sup>

Perez ve ark.'nın en az bir kez platin temelli KT almış ve progrese olmuş ileri evre KHDAK hastalarında erlotinibin etkinliğini araştıran faz II çalışmasından sonra erlotinib de NCCN ve ASCO üçüncü basamak tedavi klavuzuna eklenmiştir.<sup>[36]</sup> Bunun üzerine Shepherd ve ark. 1. veya 2. seçenek KT rejimi almış ileri evre KHDAK hastalarda erlotinibin etkinliğini araştıran plasebo kontrollü faz III bir ça-

ışma (BR21) başlatmış ve erlotinib EİDT koluna göre anlamlı bir sağkalım avantajı göstermiştir.<sup>[37]</sup>

Hedefe yönelik ajanların 2. veya 3. basamaktaki etkinlikleri dışında 1. basamaktaki etkileri faz III çalışmalarda incelenmiştir.

Gefitinibin ilk seçenek tedavide KT ile kombine edilmesinin etkinliğini araştıran INTACT 1 ve 2 çalışmalarında anlamlı sağkalım avantajı görülmemiştir. Yapılan randomize faz III TRIBUTE ve TALENT çalışmalarında erlotinibin standart KT'ye eklenmesinin de sağkalımı arttırmadığı belirlenmiştir. Sırasıyla tribute çalışmasında 10.6-10.5 ay (p=0.95) ve talent çalışmasında 9.9-10.1 ay (p>0.05) olarak saptanmıştır (Tablo 3).<sup>[38-41]</sup>

### **2- Vasküler endotelial growth faktör reseptör (VEGF) blokeri:**

Etkinliği faz III çalışmalarda incelenen diğer bir ilaç bevasizumab kolorektal kanserli hastalarda sağkalımı önemli ölçüde arttırdığı kanıtlanmış bir anti-VEGF monoklonal antikorudur.<sup>[42]</sup>

İleri evre akciğer kanserli 879 hastada yapılan faz III randomize çalışmada, bir kolda paklitaksel + karboplatin'e bevasizumab eklenmiş diğer grupta ise sadece KT verilmiştir. İki kol arasında; yanıt oranı (sırasıyla %27 ve %10, p<0.0001), progresyonsuz sağkalım (sırasıyla 6.4 ay ve 4.5 ay p<0.0001), genel sağkalım (sırasıyla, 12.5 ay vs 10.2 ay p=0.0075) bevasizumablı kolda daha iyi bulunmuştur.<sup>[43]</sup> Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak *Eastern Cooperative Oncology* Grubu non sküamöz KHDAK'nin *first line* tedavisinde karboplatin, paklitaksel ve bevasizumab kombinasyonunu yeni standart tedavi olarak kabul ettiklerini duyurmuşlardır.

Tümör büyümesini inhibe eden çok sayıda hedefe yönelik ajan için faz I ve faz II çalışma yapılmaktadır.<sup>[44-50]</sup> Retinoid X veya retinoik asit reseptörlerini inhibe ederek hücre proliferasyonu ve diferansyasyonunu regüle eden retinoidleri hedef alan ajanlarla çalışmalar yapılmıştır. Retinoid-X reseptörüne bağlanarak etki gösteren beksaroten'in daha önce KT almamış hastalarda karboplatin + paklitaksele eklenerek sadece karboplatin + paklitaksel ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada sağkalım avantajı gösterilememiştir.<sup>[51]</sup>

### **Sonuç**

İleri evre KHDAK tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak halen en uygun ve en etkili tedavi araştırmaya açık bir konudur. Tümörlerin moleküler heterojenitesinin gün geçtikçe daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik ilaçların tekrarlayan KHDAK'nin tedavisinde etkinlikleri bu ajanların hem birbirleriyle hem de KT ile kombinasyonunun en uygun tedavi stratejinin hangisinin olacağı konusunda yol gösterecek çalışmaların gerekliliği daha belirgin olarak görülmektedir.

### **Kaynaklar**

1. Strauss G, Herndon JE, Maddaus M. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22: 621s.
2. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-97.
3. Douillard J, Rosell R, Delena M, Adjuvant Navelbine International Trialist Association. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23:624. (abstr 7013)
4. Bunn PA Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002;20(18 Suppl):23S-33S.
5. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899-909.
6. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1074-80.
7. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000;27(3):145-57.
8. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N,

- Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer* 2000;83(4):447-53.
9. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist* 2001;6 Suppl 1:4-7.
10. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, Tsai CM, Lin WC, Yang KY, et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2097-102.
11. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, Dornoff W, Drings P, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997;8(6):525-9.
12. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA, et al. Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol* 2001;12(9):1221-30.
13. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized 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(2):360-7.
14. Masuda N, Fukuoka M, Negoro S, et al. Randomized trial comparing cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-11) versus CDDP and vindesine (VDS) versus CPT-11 alone in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:459a.
15. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):122-30.
16. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, 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(7):2459-65.
17. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, ten Velde GP, Mattson K, DeMarinis F, 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(19):3390-9.
18. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. et al. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004;15(12):1782-9.
19. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA, Poole C. Third generation chemotherapy regimens (3GR) improve survival over second generation regimens (2GR) in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:306a.
20. Bunn PA Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002;20(18 Suppl):23S-33S.
21. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moynour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3210-8.
22. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.
23. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3852-9.
24. Crinò L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, 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(11):3522-30.
25. Greco FA, Gray JR Jr, Thompson DS, Burris HA 3rd, Erland JB, Barton JH Jr, et al. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a minnie pearl cancer research network trial. *Cancer* 2002;95(6):1279-85.
26. Sculier JP, Lafitte JJ, Paesmans M, Thiriaux J, Alexopoulos CG, Baumöhl J, et al. Phase III randomized trial comparing moderate-dose cisplatin to combined cisplatin and carboplatin in addition to mitomycin and ifosfamide in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000;83(9):1128-35.
27. Masutani M, Akusawa H, Kadota A, Ohchi Y, Taka-

- hashi N, Tanigawa S, et al. A phase III randomized trial of cisplatin plus vindesine versus cisplatin plus vindesine plus mitomycin C versus cisplatin plus vindesine plus ifosfamide for advanced non-small-cell lung cancer. *Respirology* 1996;1(1):49-54.
28. Fossella FV, Lee JS, Hong WK. Management strategies for recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24(4):455-62.
  29. 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(10):2095-103.
  30. 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-62.
  31. Johan Vansteenkiste. Second-line therapeutic options in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 54S, S15-S18.
  32. Douillard, J-Y, Giaccone, G, Horai, T, et al. Improvement in disease-related symptoms and quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with ZD1839 ('Iressa') (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(pt 1):299a.
  33. Natale, RB, Skarin, AT, Maddox, A-M, et al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving ZD1839 ('Iressa') in IDEAL 2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(pt 1):292a.
  34. Thatcher N, Chang A, Parikh P. ISEL: A phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2005;49:S4. abstr Pr4.
  35. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, Tan EH, Perng RP, Ganzon D, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006;1(8):847-55.
  36. Perez-Soler, R, Chachoua, A, Huberman, M, et al. Final results from a phase II study of erlotinib (Tarceva™) monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer following failure of platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2003;41(suppl 2), S246.
  37. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
  38. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22(5):777-84.
  39. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22(5):785-94.
  40. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5892-9.
  41. Vokes EE, Chu E. Anti-EGFR therapies: clinical experience in colorectal, lung, and head and neck cancers. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(5 Suppl 2):15-25.
  42. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3706-12.
  43. Sandler AB, Gray R, Brahmer J. Randomized phase II/III Trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:2s.
  44. Henner WD, Figlin RA, Garland LL. Phase 2 study of TLK286 (GST P1-1 activated glutathione analog) in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:313a. abstr 1249.
  45. Papadimitrakopoulou V, Boasberg P, Figlin R. Phase 1-2a dose ranging study of TLK286 (a novel glutathione analog) in combination with docetaxel in platinum-resistant non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 648. abstr 7140.
  46. Minami H, Ebi H, Tahara M. A phase I study of an oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor ZD6474, in Japanese patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 194. abstr 778.
  47. Heymach JV, Johnson BE, Rowbottom JA. A randomized, placebo-controlled Phase II trial of ZD6474 plus docetaxel, in patients with NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 197s. abstr 3023.
  48. Heymach J, West H, Kerr R. ZD6474 in combination with carboplatin and paclitaxel as first-line treatment in patients with NSCLC: Results of the run-in phase



- of a two-part randomized phase II study. *Lung Cancer* 2005; 49: S247. abstr P-497.
49. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5474-83.
50. Raymond E, Faivre S, Vera K. Final results of a phase I and pharmacokinetic study of SU11248, a novel multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 192. abstr 769.
51. Blumenschein GR, Khuri F, Gatzemeier U. A randomized phase III trial comparing bexarotene/carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:621s.