Comparison of the use of Platinum-Based Combination in the First and Second Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Platin Tabanlı Kombinasyonların Birinci ve İkinci Basamakta Kullanımının Kıyaslanması

Akciğer Kanserinde 1. ve 2. Basamak Kemoterapi / 1st and 2nd Line Chemotherapy in Lung Cancer

Mustafa Yıldırım[1], Mustafa Yıldız[1], Sevil Göktaş[1], Evrim Duman[2], Utku Dönem Dilli[1], Eda Parlak[3]
[1]Tıbbi Onkoloji Kliniği, [2]Radyasyon Onkolojisi Kliniği, [3]Radyoloji Kliniği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

Bu çalışma 4.Tıbbi Onkoloji, Antalya. 2012'de poster olarak sunulmuş ve Kongresi Bildiri Kitabı s:143'de basılmıştır.

Özet

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ilk basamak tedavide kullanılan kemoterapi kombinasyonlarının etkili olmalarına rağmen hastaların çoğunluğunda takiplerde hastalık progresyonu meydana gelmektedir ve bu yaşam süresini kısaltmaktadır. İkinci basamak tedavide sıklıkla sitotoksik kemoterapiler tek ajan olarak kullanılmaktadır Bu retrospektif çalışmada; küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ilk basamak tedavide gemsitabin-sisplatin, ikinci basamak tedavide taksan kullanımı ile ilk basamak tedavide taksan-sisplatin, ikinci basamak tedavide gemsitabin kullanımının etkinliği karşılaştırılmıştır. Gereç ve Yöntem: Histopatolojik olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış ve görüntüleme yöntemleri ile evrelendirme çalışmaları yapılmış lokal ileri ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar çalışmaya alınmıştır. Birinci guruba (Grup A) ilk basamak tedavide gemsitabin 1250 mg/m2 1+8. günler, sisplatin 75 mg/m2 1.gün oluşan kemoterapi kombinasyonunun 21 günde bir uygulandı. İkinci basamakta dosetaksel 75 mg/m2 veya paklitaksel 175 mg/m2 21 günde bir uygulandı. İkinci guruba (Grup B) ilk basamak tedavide dosetaksel 75 mg/m2 1. gün sisplatin 75 mg/m2 1.günden oluşan kemoterapi kombinasyonunun 21 günde bir uygulandı. İkinci basamak tedavi olarak gemsitabin 1250 mg/m2 1+8. Günler kullanıldı. Bulgular: Her iki kol birlikte değerlendirildiğinde hastaların medyan yaşam süresi 13,1 ay olarak tespit edildi. Grup A'da medyan yaşam süresi 14,8 ay saptanırken Grup B'de medyan yaşam süresi 12,9 ay olarak saptandı. Yaşam süreleri arasındaki fark long rank testi ile değerlendirildiğinde istatiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Tartışma: Çalışmamızda gemsitabin-sisplatin kombinasyonu sonrası taksan kullanımı ile taksan-sisplatin kombinasyonu sonrası gemsitabin kullanımı kolları arasında fark araştırıldı ve genel sağkalım farkı gösterilemedi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ikinci basamak tedavisinde hastanın performans durumu, tümöre ait moleküler özellikler yanında almış olduğu ilk basamak tedavisinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler

Akciğer Kanseri; Küçük hücre dışı; Taksanlar; Gemsitabin; Kemoterapi

Abstract

Aim: Although chemotherapy combinations used for the first stage treatment of the non-small cell lung cancer are effective, in the follow-ups of most of the patients, disease progression occurs which shortens the survival time. In second stage treatment, cytotoxic chemotherapies are frequently used as the single-agent. In this retrospective study, the effectiveness of use of gemcitabine-cisplatin in the first stage treatment of non-small cell lung cancer and of taxan in the second stage treatment was compared with that of use of taxan-cisplatin in the first stage treatment and of gemcitabine in the second stage treatment. Material and Method: Locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer patients, who have been histopathologically diagnosed as non-small cell lung cancer and whose staging studies have been made by screening methods, have been involved in this study. For the first group (Group A), the chemotherapy combination consisting of the administration of 1250 mg/m2 gemcitabine on the days 1+8 and of 75 mg/m2 cisplatin on the 1st day was administered every 21 days as the first stage treatment. In the second stage, 75 mg/m2 docetaxel or 175 mg/m2 paclitaxel was administered every 21 days. For the second group (Group B), the chemotherapy combination consisting of the administration of 75 mg/m2 docataxel on the 1st day and of 75 mg/m2 cisplatin on the 1st day was administered every 21 days as the first stage treatment. As the second stage treatment, 1250 mg/m2 gemcitabine was used on the days 1+8. Results: When two treatments are evaluated together, median survival time of the patients was determined as 13,1 months. While for the Group A the median survival time was determined as 14,8 months, it was determined as 12.9 months for the Group B. When the difference between the survival times was evaluated by long rank test, no statistically significant difference was determined. Discussion: In our study, the difference between the use of taxan following the gemcitabine-cisplatin combination and use of gemcitabine following the taxan-cisplatin combination was investigated and no general survival difference could be demonstrated. We think that, in the second stage treatment of non-small cell lung cancer, along with the performance status of the patient and the molecular characteristics of the tumour, the first stage treatment he/she has received should also be taken into account.

Keywords

Lung Cancer; Non-Small Cell; Taxans; Gemcitabine; Cheomothreapy

DOI: 10.4328/JCAM.1111 Received: 27.05.2012 Accepted: 19.06.2012 Printed: 01.09.2013 J Clin Anal Med 2013;4(5): 384-387
Corresponding Author: Mustafa Yıldırım, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Varlik Mah. Kazım Karabekir Cad. Soğuksu, 07050 Antalya, Türkiye. T.: +905333948252 F.: +90 2422494402 E-Mail: mustafayildirim7@yahoo.com

Giriş

Hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık kanser nedenli ölüm sebebi akciğer kanseridir [1]. Akciğer kanserinin, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki temel histolojik tipi bulunmaktadır ve KHDAK tüm olguların %80-85'ini oluşturmaktadır. KHDAK'lı olguların yaklaşık %80'i tanı sırasında lokal-ileri veya metastatik evrede saptanmaktadır. Bu hastalarda kür elde edilememektedir. Performansı iyi olan hastalarda standart tedavi kemoterapidir [2]. KHDAK'li hastaların uzun dönemli prognozu oldukça kötüdür ve bildirilen 5 yıllık survey oranları %8-15 arasında değişmektedir [3].

Gemsitabin, paklitaksel, dosetaksel, vinorelbin KHDAK'da etkili olduğu bilinen ilaçlardır [4-6]. Bu ajanların sisplatin ile kombinasyonları daha başarılıdır ve bu kombinasyonlar sağkalıma ılımlı da olsa katkıları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. KHDAK'nin ilk basamak tedavisinde hangi tedavi kombinasyonunun seçilmesi gerektiği tartışmalıdır ve kombinasyonların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir [7]. İlk basamak tedavide kullanılan bu kombinasyonlar etkili olmalarına rağmen hastaların çoğunluğunda takiplerde hastalık progresyonu meydana gelmektedir ve bu yaşam süresini kısaltmaktadır. [8]. İkinci basamak tedavinin amacı, semptomların palyasyonu, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresini uzatılmasıdır. İkinci basamak tedavide sitotoksik kemoterapiler ve epidermal growth faktör reseptör (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır [9]. Sitotoksik kemoterapiklerin tek başına kullanımları ile kombinasyonlarının kullanımı arasında sağkalım farkı gösterilemediğinden tek ajan olarak kullanımları tercih edilmektedir [10]. Bu amaçla dosetaksel, premetrexed, gemsitabin, topetecan ve vinorelbin kullanılan kemoterapetiklerdir [11-13].

Bu retrospektif çalışmada; KHDAK'de ilk basamak tedavide gemsitabin-sisplatin, ikinci basamak tedavide dosetaksel kullanımı ile ilk basamak tedavide dosetaksel-sisplatin, ikinci basamak tedavide gemsitabin kullanımının etkinliği karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

2008-2010 yılları arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde KHDAK tanısı almış ve görüntüleme yöntemleri ile evrelendirme çalışmaları yapılmış lokal ileri ve metastatik KHDAK'li hastalar değerlendirilmiştir. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7 evreleme sistemine göre evre IIIB ve IV olan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Olguların performans skoru Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir. ECOG 0-2 olan, objektif olarak ölçülebilir hastalığı olan, kemik iliği rezervi yeterli, normal hepatik ve renal fonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, hastalığın evresi ve aldığı tedavi bilgileri elde edilmiştir. Yanıt değerlendirme için RECIST yanıt kriterleri kullanılmıştır.

Tedavi

Birinci grubumuz (Grup A) ilk basamak tedavide gemsitabin 1250 mg/m² 1+8. günler, sisplatin 75 mg/m² 1.gün oluşan kemoterapi kombinasyonun 21 günde bir uygulandığı hasta grubuydu. Vücut yüzey alanı DuBois formülüne göre (BSA: (Ağırlık 0,425 x Boy 0,725)x0,007184) hesaplandı. İkinci siklus sonrası hastalarda yanıt değerlendirildi. Yanıtı olan hastalarda tedavi 6 siklusa tamamlandı. Her siklus öncesi tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile elektrolitler değerlendirildi. Takip sırasında progresyon gelişen hastalar ikinci basamak tedavi açısından değerlendirildi. ECOG skoru 0-2 olan, objektif olarak ölçülebilir hastalığı olan, kemik iliği rezervi yeterli, normal hepatik ve renal fonksiyonlu hastalara ikinci basamak tedavi olarak dosetaksel 75 mg/m² veya paklitaksel 175 mg/m² 21 günde bir uygulandı. İkinci hasta grubunda (Grup B), ilk basamak tedavi olarak 3 haftada bir dosetaksel 75 mg/m² ve sisplatin 75 mg/m² uygulandı. İkinci siklus sonrası hastalarda yanıt değerlendirildi. Yanıtı olan hastalarda tedavi 6 siklusa tamamlandı. Takip sırasında progresyon gelişen hastalar ikinci basamak tedavi açısından değerlendirildi. ECOG skoru 0-2 olan, objektif olarak ölçülebilir hastalığı olan, kemik iliği rezervi yeterli, normal hepatik ve renal fonksiyonlu olan hastalara ikinci basamak tedavi olarak 1 ve 8. günlerde gemsitabin 1250 mg/m² uygulandı. .

İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz SPSS 15.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımı görsel ve analitik metotlarla (Kolmogorov-Smirnov) ile incelendi. İki kemoterapi kolu arasında yaş, cinsiyet ve kemoterapi başlangıcındaki laboratuvar değerleri normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kullanılan kemoterapi kombinasyonlarının sağkalım üzerine etkileri log-rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 6'sı (%20) kadın, 24'ü (%80) erkek toplam 30 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı 57±11.7 olarak tespit edildi. İki tedavi kolu arasında başlangıç laboratuvar değerleri, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

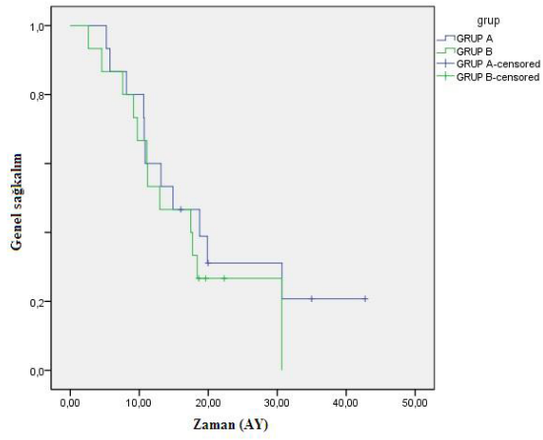
	TÜM HASTALARDA	GRUP A	GRUP B	P DEĞERİ
YAŞ	57±11,7	60±11,6	52±10,2	0,481
CİNSİYET				
KADIN	6 (%20)	4 (%26,7)	2 (%13,3)	0,36
ERKEK	24 (%80)	11 (%73,3)	13 (%86,7)	
BUN	16,5±3,8 (mg/dl)	17,4±3,4	16±4,2	0,25
CRE	0,8±0,3 (mg/dl)	0,8±0,3	0,8±0,4	0,37
AST	19±10 (U/L)	20±4,9	19±13,4	0,43
ALT	19,5±9,3 (U/L)	20±5,8	19±11,9	0,31
LDH	288±105,5 (U/L)	199±58,1	270±126,3	0,51
HGB	12,4±2,3 (g/dl)	11,1±1,8	12,8±2,7	0,36
WBC	8,4±3,6(103/mm3)	8±3,4	8,7±3,8	0,43
PLT	275±156,3(103/mm3)	279±197,6	271±107,2	0,33

Hastaların en sık başvuru semptomları öksürük (%90) ve dispne (%63.3) olarak saptandı. (Tablo 2). Hastaların 23'ünde (%76.7) sigara kullanım öyküsü varken 7 hasta sigara kullanım öyküsü yoktu. Histolojik alttiplere göre hastalar değerlendirildiğinde; 15(%50) hastada squamöz hücreli kanser, 14 (%46.7) hasta-

Tablo 2. Hastaların başvuru semptomları

	Hasta Sayısı	Oran
Ses kısıklığı	2	%6,7
Hemoptezi	10	%33,3
Dispne	19	%63,3
Öksürük	27	%90
Nörolojik defisit	4	%13,3
İştahsızlık	12	%40
Kilo kaybı	16	%53,3

da adenokarsinom, ve bir hastada (%3.3) büyük hücreli kanser tespit edildi. Hastalara her iki kolda ilk basamak ve ikinci basamak tedavide medyan 3 kür kemoterapi siklusu uygulandı. Her iki tedavi kolunda da uygulanan kemoterapi siklusları arasında fark yoktu. (p:0.443) Taxan-sisplatin sonrası gemsitabin kolunda ilk basamak tedavide 3 hasta (%20) paklitaksel-sisplatin kullanırken 12 hasta (%80) dosetaksel-sisplatin kemoterapi kombinasyonu kullanıldı. Gemsitabin-sisplatin sonrası taksan kolunda 4 hasta (%27) paklitaksel, 11 hasta ise (%73) dosetaksel kullanıldı. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde hastaların medyan yaşam süresi 13.1 ay (%95 güven aralığı 4.8- 21.4) olarak tespit edildi. Grup A'da medyan yaşam süresi 14.8 ay (%95 güven aralığı 5.4- 24.3) saptanırken grup B'de medyan yaşam süresi 12,9 ay (%95 güven aralığı 4.9- 21) olarak saptandı. Yaşam süreleri arasındaki fark long-rank testi ile değerlendirildiğinde istatiksel anlamlı fark tespit edilmedi. (p:0.407) (Şekil 1).



Şekil 1. Her iki tedavi kolunda Sağkalım grafiği

Tartışma

Çalışmamızda gemsitabin-sisplatin kombinasyonu sonrası taksan kullanımı ile taksan-sisplatin kombinasyonu sonrası gemsitabin kullanımı kolları arasında yaşam süresi açısından fark gösterilemedi. KHDAK'de ilk basamak tedavide platin bazlı kemoterapi kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır. İlk basamak tedavide kombinasyonlar arasında fark gösterilememiştir. Örneğin Schiller ve ark.[7] yaptıkları çalışmada sisplatinin gemsitabin, paklitaksel ve dosetaksel ile kombinasyonu ve karboplatin paklitaksel kombinasyonun etkinliğini lokal ileri evre ve metastatik hastalarda kullanımını araştırmışlardır. Medyan yaşam süresinin 7,9 ay olarak tespit edildiği bu çalışmada dört kemoterapi kolu arasında da yaşam süresi açısından fark tespit edilmemiştir. Günümüzde KHDAK'de tedavi kararı verilirken hastaların histolojik alt tipi yanında EGFR mutasyonu ve ALK füzyon onkogeni gibi moleküler marker varlığına göre karar verilmektedir. Bu moleküler markerların negatif olması durumunda ilk basamak tedavide sitotoksik kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır [14].

KHDAK'nin ikinci basamak tedavi kullanımın en iyi destek tedavisine üstünlüğü gösterilmiştir.Sitotoksik kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler bu amaçla kullanılabilmektedir [15]. Di Maio ve ark.[16] ikinci basamak tedavide sitotoksik kemoterapinin kombine kullanımının tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığı bir meta-analizde genel sağkalım açısından iki grup arasında fark saptamamışlar ve kombinasyon kolunda daha fazla grad 3-4 yan etki tespit etmişlerdir [10]. Günümüzde KHDAK ikinci basamak tedavisinde sitotoksik kemoterapiler tek ajan olarak kullanımı önerilmektedir.

Dosetaksel'in KHDAK'de ilk basamakta hem tek ajan olarak hem de platin bazlı ilaçlarla olan kombinasyonlarının etkinliği gösterilmiştir [17]. TAX-317 çalışmasında daha önce platin bazlı tedavi kombinasyonu ile tedavi edilen evre 3 ve 4 KHDAK'li hastaların tedavisinde dosetaksel ile en iyi destek tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya daha önce paklitaksel alan hastalar dahil edilmemiştir. Dosetaksel 75 mg/m² kullanımının en iyi destek tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. İlk basamak tedaviye göre yanıt araştırılmamıştır [11]. Dosetaksel ikinci basamakta vinorelbin ve ifosfamid ile de karşılaştırılmış ve her üç grup arasında genel sağkalım açısından fark gösterilememiştir [18]. Dosetakselin 75 mg/m² 21 günde bir kullanımı ile haftalık kullanımı karşılaştırıldığı çalışmalarda genel sağ kalım farkı gösterilememesine rağmen haftalık kullanımda daha az yan etki tespit edilmiştir [19,20].

Gemsitabin ikinci basmak tedavide tek ajan olarak etkinliği gösterilmiştir [21,22]. Gemsitabinin dosetaksel kombinasyonunun değerlendirildiği bir faz 2 çalışmada bu kombinasyonun etkin olduğu gösterilmiştir [23]. Gemsitabinin irinotekan, S-1 ile kombinasyonunun ikinci basmak tedavide etkili olduğu gösterilmiştir [24,25].

İkinci basamak tedaviye yanıtı etkileyen faktörler arasında ilk basmak tedavide verilen rejim etkili olabilir. Bu hem tedavinin hastada oluşturduğu komplikasyonlara hem de kullanılan ajanların tümör hücrelerinde oluşturduğu değişikliklere bağlı olabilir. Çalışmamızda gemsitabin-sisplatin kombinasyonu sonrası taksan kullanımı ile taksan-sisplatin kombinasyonu sonrası gemsitabin kullanımı kolları arasında fark araştırıldı ve genel sağkalım farkı gösterilemedi. Bunun nedeni çalışmamızın retrospektif olması ve olgu sayısının az olması olabilir. Bu konuda kesin yargıya varmak için rastgele tasarımlanmış, prospektif ve geniş olgu serilerinden oluşmuş çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, KHDAK'nin ikinci basamak tedavisinde hastanın performans durumu, tümöre ait moleküler özellikler yanında almış olduğu ilk basamak tedavisinde göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011;61(4):212-36.
2. 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.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005;55(1):10-30.
4. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Rando-

mized 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.
5. 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-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC) Lung Cancer. 2000;27(3):145.
6. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, Garnier G, Jacoulet P, Dalphin JC A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol. 1991;14(2):115.
7. 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.
8. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach JV, Perrone F, et al. Second-line treatment of advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2008;3(4):430-40.
9. Thatcher N. First- and second-line treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer: a global view. BMC Proc. 2008;2(Suppl 2):s.3-8
10. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulias V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27(11):1836-43.
11. 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.
12. Smit EF, Burgers SA, Biesma B, Smit HJ, Eppinga P, Dingemans AM, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27(12):2038.
13. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, Thiriaux J, Lecomte J, Efremidis A, et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer. Lung Cancer. 2000;29(1):67-73.
14. Ganti AK, deShazo M, Weir AB 3rd, Hurria A. Treatment of non-small cell lung cancer in the older patient. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(2):230-9.
15. de Marinis F, Ricciardi S. . Second-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2011;47(Suppl 3):s.258-71.
16. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. Ann Oncol. 2011;22(7):1507-19.
17. 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-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2000;27(3):145-57.
18. 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.
19. Bria E, Cuppone F, Ciccarese M, Nisticò C, Facciolo F, Milella M, et al. Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev 2006;32(8):583–7.
20. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25(11):1377–82.
21. Edelman MJ. Gemcitabine: Single-Agent and Combination Therapy. Oncologist. 1999;4(3):252-5.
22. Takada M, Negoro S, Kudo S, Furuse K, Nishikawa H, Takada Y, et al. Activity of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: results of the Japan gemcitabine group (A) phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 1998; 41(3):217-22.
23. Niho S, Kubota K, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kakinuma R, et al. Combination second-line chemotherapy with gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial. . Cancer Chemother Pharmacol. 2003;52(1):19-24.
24. Ohyanagi F, Taguchi F, Horai T, Kasahara K, Takeda Y, Shibata K, et al. Phase II study of combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(9):547-51.
25. Takiguchi Y, Seto T, Ichinose Y, Nogami N, Shinkai T, Okamoto H, et al. Long-term administration of second-line chemotherapy with S-1 and gemcitabine for platinum-resistant non-small cell lung cancer: a phase II study. J Thorac Oncol. 2011 ;6(1):156-60.