

Bölüm 11

HABİS TÜMÖRLER İÇİN İLAÇ KULLANIMI

Maja J.A. de Jonge ve Jaap Verweij

Giriş Baş ve Boyun Kanseri Akciğer Kanseri Meme Kanseri Jinekolojik Kanserler
Gastrointestinal Tümörler Jenitorinar Kanserler Sarkom Lösemi

GİRİŞ

Habis hastalıkların ilaç tedavisinin önemi, sitotoksik ilaçlar ve hormonlar gibi, değişik sınıf ajanların bulunmasıyla artmıştır. Kanser lokal problemleri artırırken aynı zamanda hastaların çoğunda metastaz yoluyla vücuda yayıldığından, multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. İlaç tedavisi ya tekli olarak ya da cerrahi ve radyoterapi gibi lokal-bölgesel tedavi şekilleri, hatta bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. İlaç tedavisi iyileştirme amaçlı olabileceği gibi hafifletme amaçlı da olabilir. Bunlara ek olarak, aşağıda belirtilen tedavi şekillerinin birbirinden ayrılması gereklidir.

I.a. Adjuvan [Yardımcı] Tedavi

Adjuvant ilaç tedavisi, lokal terapinin ardından, rezidüel hastalık belirtisi taşımamasına rağmen, belirli tümör özellikleri dolayısıyla nüks riski taşıyan hastalara uygulanır. Deneysel kanıtlar, hücre kinetiğine (Bunn v.d. 1987) ve direnç gelişimine bağlı tümörlerin, özellikle erken büyüme aşamasında, kemoterapiye çok hassas olduklarını belirtmektedir. Aynı zamanda (Shapiro & Shapiro 1984), kendine özgü tümör hücresi direnci olasılığı, var olan tüm hücrelerin bir işlevidir. Bundan ötürü, klinik öncesi tümörler, kemoterapiye, metastaz tümörlerinden daha duyarlıdır.

I.b. Neo-adjuvan Tedavi

Neo-adjuvan ilaçlar aynı zamanda induksiyon ilaçları olarak da bilinirler. Bu demek oluyor ki, temel tedavi olarak, lokal tedaviden önce, ilaç tedavisi uygulanır. Neo-adjuvan ilaçlar, sonradan gerçekleştirilecek olan cerrahi müdahale ya da lokal radyoterapiyi olanaklı kılmak için tümörü küçültmek için uygulanır. Bu ilaçlar, aynı zamanda, zayıf ilaç dağılımıyla sonuçlanabilecek, cerrahi müdahale ya da radyoterapiden kaynaklanan damarlanma riskini azaltır (Verweij & Stoter 1997).

I.c. Metastatik Hastalığın Tedavisi

Kanserin ilaçla tedavisinden edinilen bilgiler, metastatik hastalığın tedavisinde edinilmiştir. Hastalık metastazlaştığında hastayı kurtarmak mümkün olabilir, ancak bu aşamadaki tedavilerin çoğunda, ilaç tedavisi hafifletme amacıyla uygulanır. Çoğunlukla, aşağıda sayılan nedenlerden ötürü optimum etkinliği sağlamak için, değişik ilaç kombinasyonları birlikte verilir:

Değişik ilaçların etkinlik mekanizmaları ve dirençleri de farklıdır, değişik ilaçların farklı yan etki profilleri vardır, ve kemoterapiyle beraber uygulandığında spesifik farmakolojik etkileşimlerden faydalanılabilir.

Kanser tedavisinin bedeli bulunulan ülkeye bağlı olarak büyük değişiklikler gösterir. Bu bedel, sadece, özellikle taksan gibi yeni ajanların fiyatının

yüksek olması gibi, kemoterapik ajanların bedeline bağlı olarak değişmez, aynı zamanda, kemoterapinin uygulanması için gerekli olan koşulların optimize edilmesi ve yan etkilerin tedavi edilmesi gerekliliğine bağlı olarak da değişir. Maliyetin faydaya denkleştirilmesi, ülkelerin durumları gibi birçok faktöre bağlı olarak değişir.

Bu bölümde, onkolojide mümkün görülen tüm ilaç tedavilerinden söz etmek imkansızdır. Detaylı incelemeler için okuyucuya belirli kitaplar tavsiye edilmiştir. Aşağıda, sık görülen hastalıklara, ve sık görülmemesine karşın iyileştirme amacıyla ilaç tedavisi uygulanan hastalıklara değineceğiz.

II. BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ

II.a. Baş ve Boyun Skuamöz Hücre Kanseri

Skuamöz hücre kanseri (HNSCC), boyun ve baş tümörlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur (yaklaşık olarak %80). Bu kanserlerin çoğu sigara ve alkol tüketimine bağlıdır. HNSCC'yi iyileştirmek için yalnızca ameliyat ve radyoterapi, teker teker ya da aşamaya bağlı olarak beraber uygulanabilir. Hastaların %60-80'ine, erken evrede (I ve II), uzun vade kanser kontrolüyle birlikte radyoterapi uygulanır. Ameliyat genellikle, hastalığın III ve IV. rezektabl evrelerinde, operasyon sonrası radyoterapiyi takip eden hastalığın IV. evresinde, nodal hastalıklarda, ve olumlu cerrahi toleransı olan hastalarda uygulanır. Bu hastaların tanıları yetersizdir; %60' ı lokal-bölgesel nöks, %20'si uzak metastaz geliştirebilir (Al-Sarraf & Hussein 1995). Kalan hastalar geleneksel olarak sadece radyoterapiyle tedavi edilir. Kemoterapinin tedaviye katılmasındaki amaç, sağkalım ihtimalini ve organ korunumunu arttırmaktır. Baş ve boyun kanserini iyileştirici uygulamalarda kemoterapinin rolü, 30 yıldır aktif araştırmalarla saptanmaya çalışılmakla birlikte, bu rol çelişkili kalmıştır. Sisplatin ve 5-florurasil ka-

rışımından oluşan (neoadjuvan) kemoterapinin uygulanması, hastaların %60-90'ında tümörün küçülmesini, %31-66'sında tamamen kaybolmasını ve uzak metastazların oluşma ihtimalinin düşmesini sağlamıştır (El-Sayed & Nelson 1996). Neoadjuvan kemoterapinin, hastalığın lokal-bölgesel kontrolünde hiçbir etkisinin olmadığı ve sadece radyoterapi ya da ameliyata kıyasla sağkalım oranını arttırmadığı görülmüştür. Bu nedenle, açık kemoterapinin rutin kullanımı standart bir tedavi olarak önerilemez. Kemoterapiye tam karşılık veren hastaların sayısı, hiç karşılık vermeyen ya da kısmi olarak karşılık veren hastaların sayısından fazladır. Buna rağmen, bu sonuç hasta seçimine bağlı olabilir. Radyoterapiyle birlikte uygulanan kemoterapi gırtlak kanseri ve hipofaringeal kanser hastalarında operasyon yapılabilen III. ve IV. evrelerde iyileşme şansından ödün vermeden, konuşma ve yutkunma yetilerinin korunmasını sağlamış, bu vesileyle hastaların yaşam kalitelerini arttırmıştır (Lefebvre v.d. 1998).

Bir meta-analiz, lokal-bölgesel ameliyat edilebilir ileri hastalığı olanlara, kemoradyoterapinin bir arada uygulanması sonucunda, total sağkalım oranında, küçük, fakat, önemli bir artış olduğunu göstermiştir.

Tek tedavi olarak uygulanan kemoterapinin, hastalığın nöksü ve metastazı hafifletici bir etkisi vardır. Buna rağmen lokal nökslü ya da yayılan HNSCC hastaların sağkalım ortalaması, sadece 6 aydır ve sağkalımın sürekliliği kemoterapiyle sağlanmamıştır. Metotreksat sisplatin, ve bleomisin %15'lik karşılık oranıyla en etkili ilaçlardır. Metotreksatın standart rejimi haftada m²'ye 40 mg'dır. Siplatine dayalı kombinasyon terapisi daha yüksek karşılık oranına sahiptir, ancak toksiklik oranı da daha fazladır (Hughes & Frenkel 1997). Buna rağmen sağkalım medyanı çok uzun değildir. Kombinasyon kemoterapisinin seçilmesinin avantajı, mükemmel performans statüsü olan ya da kemoterapi geçmişi olmayan ve tümör yükü minimum olan hastalarla sınırlıdır. Bu sonuçlar yeni tedavilere olan gereksi-

nimi vurgulamaktadır. Taksanlar, gemsitabin, topotecan, vinorelbin gibi pek çok yeni ilaç, HNSCC'de aktif etkiye sahiptir, ve kombinasyon tedavileri için araştırmalar sürmektedir.

II.b. Farklılaşmamış Nazofaringeal Kanserler

Farklılaşmamış nazofaringeal kanser (NPC), Kuzey Amerika ve batılı ülkelerde görece yaygın olmayan bir hastalık olup, Çin, Güneydoğu Asya, Kuzey Afrika ve Akdeniz ülkelerindeki en yaygın habis hastalıklardan biridir. Endemik NPC'nin etiyolojik faktörleri arasında, Epstein-Barr virüsü, çevresel etmenler ve genetik yatkınlık bulunmaktadır (Vokes v.d. 1997). Lenf düğümleri genellikle iki tarflı büyüür. Sistemik yayılması, skuamoz baş ve boyun kanserinin yayılmasından daha çok rastlanan ve ölümlü sonuçlanabilen bir hastalıktır. Tüm lokal-bölgesel sınırlı evrelerinde radyoterapi temel tedavidir (Vokes v.d. 1997). Büyük temel tümörlü hastalar (T3-T4) ve nodal katılımlı hastalar (N2-N3), 5-florürasil ya da bleomisinle birlikte sisplatin temelli kemoterapiden ve ardarda ya da radyoterapiyle birlikte antrasiklinden yararlanabilirler. Bu teşvik edici sonuçlardan hareketle, NPC'nin IV. evresini yaşayan hastalarla yapılan randomize bir deneyde, hastalara radyasyonu, takip eden süreçte üç dönem sisplatin, epirubisin, ve bleomisin ya da sadece radyasyon uygulanmıştır. Çalışma tamamen sağkalım üzerinde önemli bir değişiklik yaratmamışsa da, kemoterapiyle desteklenen hasta grubunda önemli bir total sağkalım (%42'ye karşı %29) değişikliği gözlenmiştir (Uluslararası Nazofarin Kanseri Çalışma Grubu 1996). Neoadjuvan kemoterapiyi ya da kemoradyoterapi tedaviyi değerlendiren diğer çalışmalarda da sağkalım faydası gösterilmemiştir (Chan v.d. 1998). Bu çalışmalardaki sonuçlar üzerinde, kanışık histolojik hasta gruplarının kullanılması, hastaların

daha iyi olduğu bilinen Ho'nun N düzeyine göre sıralandırmak yerine lenf düğümü büyüklüğüne göre sıralandırılması, radyoterapinin tek taraflı olarak uygulanması ve uygulanma sıklığı gibi faktörlerin de bir etkisi olmuş olabilir. Süregiden randomize deneyler, kemoterapinin ileri NPC'li hastaların temel tedavisindeki rolünü ileri seyyede açıklığa kavuşturmaktadır. Metastatik ya da lokal-bölgesel nükslü hastalıklarda, en etkili kombinasyonlar, sisplatin temelli rejimlerdir (sisplatin- 5-florürasil, bleomisin-epirubisin-sisplatin, sisplatin-5-florürasil-bleomisin). Karşılık oranları, %20'lik hütünsel hafiflemeye birlikte, %60-90 arasında değişir (Chan v.d. 1998). Bu rejimlerin uygulanması uzun vade total sağkalımlı hastaların oranını düşürmüştür. Buna rağmen, taksanlar gibi yeni ajanların araştırılması sürdürülebilir.

III. AKCİĞER KANSERİ

III.a. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri [NSCLC]

Akciğer kanseri, uluslararası bir sağlık problemi olarak, birçok ülkede kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır ve birçok ulusta yaygınlığı artmaktadır. NSCLC hastalarının %70'inin hastalığı, hastalığın kötü tanı evresi olan III ve IV. ileri evresindedir. Lokal ileri hastalığı olanların %20'den azı cerrahi parça alınması için uygundur. Rezektabl olmayan NSCLC'li hastalar için uygulanan tedaviler arasında radyoterapi ve kemoterapi en uygun seçeneklerdir. NSCLC hastalarının kemoterapiyle tedavisi on yıllardır araştırılmaktadır. Bu noktada kemoterapi, hastalığın habis plevral efüzyon ya da pozitif çeşitkenar lenf düğümlü IIIB evresi ve IV. evresi için, standart tedavi olarak düşünülür (ASCO 1997).

Bu evrelerde, kurtuluşun kalıcılığı ve semptomların ameliyasyonu kemoterapi tedavisiyle sağlanır. Lokal-bölgesel ileri hastalığı olanlarda kemoterapi, ameliyat ya da radyoterapiyle birlikte çoklu bir tedavinin parçası olarak uygulanır.

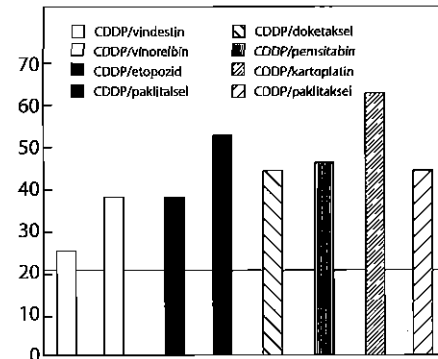
NSCLC'nin evre II çalışmalarında 50 farklı ajan test edilmiştir (Gingsberg v.d. 1997). Bunların sadece sınırlı bölümü daha önce tedavi olmamış hastaların %15 ya da daha fazlasında tek ajan indüksiyon tepkisi yaratmıştır (Tablo 41.1). Tek ajan terapilere tam karşılık verilmesi durumu istisnai olduğundan ve tedavi kısa sürdüğünden (2-3 ay), kombinasyon rejimleri üzerinde çalışılmaktadır. Son çalışmalar, platine dayalı kombinasyon rejimlerinin tek ajan rejimlerine kıyasla daha yüksek karşılık oranlarına sahip olduğu ve çoklu rejimlerin, kemoterapi dışındaki tek ajanlı rejim ve tedavilerden farklı olarak, sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri İşbirliği Grubu 1995). Sisplatin tedavisi gören hastaların sağkalım medyanları 10 hafta, ve 1 yıllık sağkalım oranı %10 gelişmiştir (%15-25). Kontrolsüz çalışmalarda sisplatin ile karboplatinin etkiliklerinin karşılaştırılabilir olduğu belirtilmişse de, NSCLC'nin tek ajan sisplatin tedavisiyle tek ajan karboplatin tedavisinin kıyaslamalı çalışması yapılmamıştır. Kombinasyon rejimlerinde sisplatinle birlikte en sık verilen ajan, vinka alkaloid ya da etoposittir. Yayımlanan yeni prospektiflerin sonuçları, randomize deneylerin, vinorelbin, gemisitabin, paklitaksel ve doketaksel gibi görece yeni ilaçların, sisplatinle kombinasyonun sağkalım oranını daha sabit rejimlerden de öte geliştirdiğini gösterdiğini belirtmektedir (Şekil 11.1; le Chevalier v.d. 1994; Bunn & Kelly 1998).

Tablo 11.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılan aktif sitotoksik ajanlar

Sisplatin	Paklitaksel
Vindesin	Doketaksel
Vinblastin	Gemisitabin
Mitomisin C	Edatreksat
Vinorelbin	Irinotesan

III.b. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), varolan akciğer kanseri vakalarının %25'ini oluşturur. SCLC, diğer kanser tiplerinden, kemoterapi ve radyo terapi karşılık oranının fazla olması ve tedavi edilmediğinde klinik seyrinin agresifleşmesiyle ayrılır. SCLC'nin temel tedavisi kombinasyon kemoterapidir. Kemoterapiye iyi karşılık veren sınırlı hastalığı olanlara kemoterapiyle birlikte torakal ışın tedavisi uygulanır. Profilaktik tam beyin ışın tedavisi genellikle tam karşılık verenlere uygulanır.



Şekil 41.1 Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde kombinasyon kemoterapi rejimlerinin karşılık oranı

SCLC için kullanılacak birçok aktif sitotoksik ajan vardır. Bu ilaçlar Tablo 11.2' de gösterilmiştir. Sabit ajanlar dışında, taksanlar ve topoisemareaz

I inhibitörler gibi yeni ajanların da bu hastalıkta kullanılmaya uygun oldukları kanıtlanabilir. Bu yeni ajanların tam değeri, kontrollü klinik deneylerde belirlenmektedir.

Tablo 11.2 Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılan aktif sitotoksik ajanlar

Aktif tek ajan	Karşılık oranı (%)
İfosfamid	50
Tenipozit (VM-26)	50
Epirubikin	50
Irinasetan	50
Etopozit (VP-16)	40
Siklofosfamid	40
Karboplatin	40
Topotekan	40
Metotraksat	35
Vinkristin	35
Vindezin	35
Paklitaksel	35
Vinblastin	30
Hekzametilmelamin	30
Doksorubisin	30
Doketaksel	30
Gemsitabin	25
Sisplatin	15

Kombinasyon kemoterapi rejimi, SCLC'de, en uzun vade sağkalım sağlayan ve en yüksek karşılık oranını veren tedavidir. SCLC için uygulanan birçok kombinasyon rejiminin de benzer etkinliğe sahip olduğu düşünülse de, en sık kullanılan rejimler, CAV (1. günde m^2 'ye 1000 mg sitofosfamid, m^2 'ye 45 mg doksorubisin, ve 2 mg vinkristin), vinkristin rejiminin etopositle birlikte uygulandığı CDE (1., 3., ve 5. günlerde m^2 'ye 100 mg), siplatinle birlikte etopositir (1. günde m^2 'ye 100 mg siplatin, 1. ve 3.

günde m^2 'ye 100 mg etoposit). Bu rejimlere sınırlı hastalığa sahip olanların genel karşılık oranı %80-95, tam karşılık oranı %50-60, ve medyan sağkalım süresi 12-20 aydır. Yaygın hastalığı olanların genel karşılık oranı %60-80, tam karşılık oranı %15-20 ve medyan sağkalım süresi 7-11 aydır. İki güncel çalışmada rasgele hastalara başlangıç tedavisi olarak CAV ve EP uygulanmıştır (Ihde v.d. 1997). İki tedavi arasında sağkalım sürelerinde bir fark belirtilmemiştir. Buna rağmen, ilk dizi terapinin başarısızlığının ardından ikinci dizi terapi uygulanmıştır. EP kullanımında, başlangıç tedavisinde CAV kullanılarak başarı sağlanamayan hastalarda; EP başlangıç tedavisinin başarısız olmasının ardından CAV kullanılmasında alınan karşılık oranından daha yüksek karşılık oranı alınmıştır.

1990'ların başına kadar, SCLC'li hastaların tedavi süresi 12-24 ay arasında değişmekteydi. SCLC tedavisinde kemoterapinin optimum kullanıma süresiyle ilgili çalışmalar, ancak son zamanlarda yapılmaya başlanmıştır. Avrupa'da CDE'yle yapılan büyük ölçekli bir deneyde, 5 tur kemoterapi tedavisiyle 12 tur kemoterapi tedavisi karşılaştırılmış; 12 tur kemoterapi uygulanan hastalarda 2 ayda ilerleme dışı sağkalımda gelişme görülmüş, ancak deneyin bütününde ikisi arasında bir fark görülmemiştir (Giaccione v.d. 1993). Bu nedenle, 4-6 tur kemoterapi uygulanması tavsiye edilmektedir.

IV MEME KANSERİ

IV.a. Metastatik Hastalığın Tedavisi

Metastatik meme kanseri, kemoterapi ya da hormonal manipülasyon gibi geleneksel tedaviler kullanılarak iyileştirilebilen bir hastalıktır. Buna rağmen, diğer birçok hastalıkta da olduğu gibi, ilaç tedavisine dair bilgilerin çoğu hastalığın bu evresinde edinilir. Metastaz belirtisi olması halinde sağkalım medyanı yaklaşık 3 yıldır. Ancak, hastalık yaşam kalitesini yüksek tutmak kaydıyla yıllarca kontrol al-

ında tutulabilmektedir. Metastatik hastalığın tedavisinde düşünülmesi gereken ilk şey hastalığın hormon tedavisine duyarlı olup olmadığını anlamaktır. Özellikle ilk tümörlerinde östrojen reseptörleri pozitif bulunan hastalar hormon tedavisine duyarlıdır (Bezvoda v.d. 1991), reseptör-negatif kanserli hastaların bu tedaviden faydalanabileceği gösterilmiştir (Degenshein v.d. 1980). Hormonal tedaviye yavaş bir şekilde karşılık verildiğinden, hastaların 12 hafta boyunca hatta tümörün büyümesinin sürdüğü hatta küçüldüğü evrelerde bile gözetilmesi önemlidir (Falkson v.d. 1991). Hormonal tedavinin seçimi hastanın menopoz durumuna ve kullanılabilir ajanların toksiklik profiline bağlı olarak yapılır. Karşılık oranı hemen her manipulasyonda yaklaşık olarak aynıdır. Farklı hormonal ajanların kombinasyonunun kullanımının avantaj sağladığına dair bir kanıt yoktur (Harris v.d. 1997). Genel olarak, hormon-duyarlı tümörlerde karşılığın medyan kalma süresi 1-2 yıldır, ve metastazın bulunduğu tarafa ve hormon reseptörlerinin varlığına bağlıdır (Bezvoda v.d. 1991). Tedavi yaklaşımındaki farklar, tedavinin menopoz öncesi ya da menopoz sonrası ilk dizi hormon tedavisinden kaynaklanır. Menopoz öncesi hastalarda ilk dizi hormonal tedavi, çoğunlukla lüteinleştirici hormon giderici hormon agonistlerle (LHRH) gerçekleştirilen, ovar ablasyonudur. Ovar ablasyon aracılığıyla hormon üretiminin engellenmesi menopoz sonrası hastalara duyarlı bir yaklaşım değildir. İkinci dizi tedavi genellikle, menopoz sonrası hastalarda ilk dizi tedavide uygulanan, tamoksifen tedavisidir. Üçüncü seri aromataz inhibitörlerin kullanıma girmesiyle, bu ilaçlar tamoksifen tedavisinde başan sağlanamadığında kullanılabilir olmuştur. Bu noktadan sonra uygulanan tedavilerin seçimi çoğunlukla kişisel tercihe bırakılır. Yeni olarak progesteronlar ve androjenler kullanılabilir, ve östrojenlerin farmakolojik doz ayarlaması sürdürülebilir.

Hormonal manipulasyona duyarlı olmadığı düşünülen ya da kanıtlanan tümürlü hastalara, veya semptomların ortaya çıktığı ve hastalığın hızlı karşılık vermesi gereken karaciğer veya akciğerde

metastatik hastalığı olanlara kombinasyon kemoterapisi uygulanır. Tek ajan olarak iyi ya da orta derecede etkin olduğu gösterilmiş çeşitli ajanlar vardır, ancak meme kanserinin modern kemoterapisi ajanların kombinasyonu şeklindedir. Sıklıkla birlikte kullanılan ilaçlar arasında, dokorubisin (A) ya da onun analogu olan epidoksorubisin (E), 5-florürasil (F), siklofosfamid (C), metotraksat (M), paklitaksel ve doketaksel gibi taksanlar, ve vinka-alkaloit vinorelbin bulunmaktadır. Son zamanlarda ilk dizi tedavide, FAC ya da FEC kombinasyonunu içeren antiraksiklin kullanılmaktadır. Avrupa'da, etkililiği ve kardiyotoksikliği doksorubisinden daha az olan epidoksorubisin kullanılmaktadır. Bu antiraksiklin içeren bileşimlerin CMF bileşiminden daha etkili, ancak daha toksik olduğu gösterilmiştir (A' Herr V.D. 1993). Son yıllarda, taksanlar, paklitaksel ve doketaksel metastatik göğüs kanserinin ikinci dizi tedavisinde kullanılmak üzere kaydedilmiştir. Henüz doğrudan kıyaslanmamış olmakla beraber, doketakselin paklitakselden daha etkili ancak daha toksik olduğu sanılmaktadır (Verweij v.d. 1994). İkinci dizi tedavide taksanlara ek olarak bazı ilaçların kullanılmasının fayda sağladığı kanıtlanmaktadır. Bu nedenle, çoğu durumda meme kanserinin ikinci dizi tedavisinde kemoterapi tek ajan tedavidir.

IV.b. Adjuvan Tedavi

Gizli metastaz, genellikle, hastanın meme kanserli olarak tanılandığı ilk zamanda mevcuttur. Bu bilgiye, etkili lokal tedaviyi takip eden süreçte birçok hastada, lokal kontrol sağlanmasına rağmen metastatik olgular bulunması dolayısıyla ulaşılmıştır. Bu hastaların iyileşme oranlarını arttırmak için, tanılandığı anda, lokal cerrahi müdahaleye sistemik terapi eklenmelidir. Adjuvan sistemik terapiden sağlanacak fayda, ancak uygun şekilde düzenlenmiş, büyük randomize deneylerle kanıtlanabilir. Kullandığımız bilgi ve standartların çoğu, randomize klinik deneyler sonucu oluşan 100 farklı kişisel prospektifin meta-analizinden edinilmiştir (Erken Göğüs

Kanseri Deneyicileri İşbirliği Grubu 1992). Hasta altkümüleri için adjuvan hormon tedavisi standart tavsiyedir (Tablo 11.3 ve Tablo 11.4). Daha yüksek dozu fayda sağlamadığından ve daha toksik olduğundan, günde 20 mg tamoksifen en sık kullanılan ilaçtır (Sunderland & Osborne 1991). Bu tedavi 50 yaş üstü ve nüks ihtimali %10-15' ten yüksek olan hormon reseptör pozitif tümörlü hastalara uygulanır. Bu da sadece küçük, düğüm-negatif kanalsal ya da lobular kanserli hastalarda uygulanamayacağı anlamına gelmektedir. Tamoksifen en çok 5 yıl uygulanmalıdır.

***Hastanın tedavisi, tümörün farklılaşma derecesi gibi, tanısal etmenlere bağlıdır.**

Adjuvan kemoterapi özellikle 60 yaş altı kanıtlanmış nodal katımlı hastaların tedavisinde de kullanılır (Tablo 11.3 ve Tablo 11.4). Kullanılan rejimler, metastatik hastalığın tedavisinde kullanılanlara benzerdir (örn. CMF, FAC, AC). Bu rejimlerden

herhangi birinin diğerinden üstün olduğuna dair bir kanıt olmamasına rağmen, hastalar daha kısa süren dört tur AC tedavisini altı tur CMF tedavisine tercih ederler; ancak AC tedavisinde bütün hastalarda kellik görülürken, CMF tedavisinde hastaların sadece %70'inde kellik görülmüştür (Fisher v.d. 1990).

IV.c. Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavi, enflamatuvar meme kanserinde, radikal cerrahiye ve radyoterapiye uygun olmayan hastalara uygulanır. Tedavinin amacı hastalığın seyrini yavaşlatmaktır. Henüz randomize bir deney yapılmadığından, bu tedavinin hastaların sağkalım oranı üzerindeki etkisine dair bir yorum yapmak mümkün değildir. Bu nedenle tedavi, lokal kontrolü arttırmak ve lokal tedavinin yeterliliğini sağlamak amacıyla uygulanabilir. Kullanılan rejimler, adjuvan tedavide ve metastatik hastalıkta kullanılan rejimlere benzemektedir.

Tablo 11.3 Düğüm pozitif meme kanseri hastaları için adjuvan tedavi

Menopoz durumu

Hormonal reseptör	Menopoz öncesi	Menopoz sonrası 70 yaş altı	Menopoz sonrası 70 yaş üstü
Pozitif	Kemoterapi+ hormon tedavisi	Hormon tedavisi	Hormon tedavisi
Negatif	Kemoterapi	Kemoterapi	Adjuvan tedavi yok

Tablo 11.4 Düğüm negatif meme kanseri hastaları için adjuvan tedavi

Menopoz durumu

Hormonal reseptör	Tümör çapı	Menopoz öncesi	Menopoz sonrası 70 yaş altı	Menopoz sonrası 70 yaş üstü
Pozitif	<1 cm 1-3 cm >3 cm	Terapi yok Kemoterapi+ hormon tedavisi Kemoterapi+ hormon tedavisi	Terapi yok Hormon tedavisi* Hormon tedavisi	Terapi yok Hormon Tedavisi* Hormon tedavisi
Negatif	<1 cm 1-3 cm >3 cm	Terapi yok Kemoterapi Kemoterapi*	Terapi yok Kemoterapi Kemoterapi*	Terapi yok Terapi yok Terapi yok

V. JİNEKOLOJİK KANSERLER

V.a. Serviks Kanseri

Sitotoksik ilaçlar, serviks kanserinin ön tedavisinde çeşitli şekillerde kullanılır. Birçok randomize deneyde, lokal tedavi sonrası neoadjuvan kemoterapinin fayda sağlamadığını, ancak kemoterapi ve radyasyon tedavisi sonrasında başarılı olduğunu göstermiştir. Kemoradyoterapinin amacı, kemoterapik ajanları kullanarak tümör hücrelerini radyoterapinin etkilerine duyarlı hale getirmektir. Üç güncel randomize deney (Rose v.d. 1999), sisplatin uygulanmasının ardından radyoterapinin, şişmeli evre IB hastalarında ve evre IIA-IVA hastalarında kesin şekilde sağkalımı arttırdığını göstermiştir.

Metastatik hastalıkta birçok ilaç denenmiş ve bunlardan 19'unun %15'ten yüksek karşılık oranı sağladığından 'aktif' olduğu belirtilmiştir. Tüm bu bilgiler randomize olmayan deneylerden edinilmişse de, en ikna edici kanıtlar sisplatin ve ifosfamid ile ilgili olanlardır (Eifel v.d. 1997). Bununla birlikte irinotesan gibi henüz bulunan yeni ilaçların da etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (Takeuchi v.d. 1992). Kombinasyon rejiminin tek ajanlı tedaviden üstünlüğüne ilişkin soru ayrıntılı şekilde çalışılmamıştır. Konuya dair tek randomize deney, Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından yapılmış ve tek ajan sisplatini, sisplatin-ifosfamid ve sisplatin- dibromodulsitolla karşılaştırmıştır. Ifosfamidin sisplatine eklenmesinin, ilerleme dışı sağkalımda (4.6'ya karşı 3.2, $P < 0.05$) ve karşılık oranında (%33'e karşı %19, $P = 0.02$), artış sağlarken, tek ajan tedaviden daha toksik olduğu ve total sağkalımda önemli farklar yaratmadığı gösterilmiştir. Dirbromodulsitol eklenmesi ise hiçbir faydalı etki yapmamıştır (Omura v.d. 1997).

V.b. Endometriyal Kanseri

Endometriyal kanserler yaşlı kadınlarda daha sık görüldüğünden, hormon tedavisine büyük ilgi

gösterilmiştir. Randomize olmayan deneylerin sonuçları bu tedaviyi onaylar niteliktedir, ancak bu deneylerin çoğu uygun randomize deney olarak onaylanmamıştır. Hormon tedavisinin hastaların %20'sinden azında fayda gösterdiğini ve bu faydanın kısa süreli kaldığını vurgulamakta fayda vardır. Progesteron tedavisinin tamoksifen tedavisinden üstün olduğu düşünülmektedir. Bir GOG çalışması, medroksiprogesteron asetat için doza bağlı etki bulunmadığını göstermiştir; antitümör etki düşünüldüğünde günlük 200 mg'lık dozla 1000mg'lık doz arasında fark yoktur (Thigpen v.d. 1991). Megestron asetat daha etkili görünümle birlikte, doz arttırımının etkiyi arttırmadığı düşünülmektedir. Hormon tedavisine karşılık veren hastalar reseptör-pozitif metastatik kanserli ve iyi-farklılaşmış (well-differentiated) kanserli hastalarla sınırlıdır. Metastatik ya da nüksü tüm diğer hastalar için sitotoksik kemoterapi tedavisi düşünülmelidir. Serviks kanserinde olduğu gibi, birçok ilacın etkinliği vardır. Bunlar arasında, antrasiklinler, doksorubisin ve epirubisin (Thigpen v.d. 1994), sisplatin ve onun analogu karboplatin (Burke v.d. 1993), ve henüz çalışılmakta olan paklitaksel (Ball v.d. 1996) bulunmaktadır. Şimdiye dek, kombinasyon kemoterapinin tek ajanlı tedaviden üstün olduğuna dair güçlü bir kanıt sunulmamıştır. Bir aşama III çalışmasında, sisplatinin doksorubisinle birlikte verilmesinin ilerleme dışı sağkalımda üstünlük sağladığı gösterilmiştir (Thigpen v.d. 1994), ancak, bunun onaylanması gerekmektedir.

Cochrane veritabanında bulunan 4351 kadının katıldığı altı deneyin sistematik incelemesinden çıkan sonuç şudur: 'Son kanıtlar, endometriyal kanserin temel tedavisinde adjuvan progesteron tedavisinin kullanılmasını desteklememektedir' (Martin-Hirsch v.d. 1999).

Yumurtalık Kanseri

Yumurtalık kanserinin tedavisi, çok multidisipliner yaklaşımın başarısına bir örnektir. En

önemlisi, tedavi stratejisinin multi-disipliner bir kadro tarafından hazırlanmasıdır. Borderline karsinomlu hastalarda ve evre I-IIa hastalarında bu yaklaşım kabul edilmişken, diğer tüm hastalarda genel yaklaşım olan kemoterapi sonrası, uygulanabilirse, sitoredüktif cerrahi kullanılmalıdır (Tablo 11.5). Kombinasyon ajanlarının, tek ajanlı tedaviden üstün olduğu kabul edilmiştir. Platin bileşikler tedavinin belkemiğini oluşturur. Karboplatin, pek çok açıdan, sisplatinle kıyasla daha yüksek karşılık oranına sahipse de (Swenerton v.d. 1992), sisplatinle sağlanan uzun vade sağkalımın karboplatinle sağlanan sağkalımdan üstün olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, karboplatinin görece düşük toksikliği nedeniyle sisplatin yerine kullanılması dikkat edilmesi gereken bir konudur. Yumurtalık kanseri tedavisinde, rutin olarak, kemoterapiyle birlikte m^2 başına 75 mg'dan çok sisplatinin kullanılmasını destekleyen bir kanıt yoktur (McGuire v.d. 1995). Karboplatin dozu konsantrasyon-zaman eğrisinin (AUC) altındaki alanla belirlenir (Calvert v.d. 1989). İki büyük güncel çalışmada, yumurtalık kanserinin kombinasyon tedavisinde kemoterapiyle birlikte paklitaksel kullanımının önemini göstermiştir (McGuire v.d. 1996). Amerikan çalışmasında 24 saat infüzyon kullanılırken, Avrupa çalışmasında 3 saat infüzyon kullanılmıştır. 3 saatlik infüzyon daha az nörotoksikken, daha çok miyelotoksiktir. Bu iki çalışmanın sonuçları kıyaslanabilir ve her iki çalışmada da sisplatin-paklitaksel bileşiminin sisplatin-siklofosfamid bileşiminden üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, sisplatin-plasitaksel bileşimi, özellikle hastalığın iyice azaldığı III. evresindeki hastalar için, standart tedavi olarak düşünülebilir (Piccart v.d. 1997). 1980'lerin başında başlatılan kombinasyon rejimleri konulu çalışmaların uzun vade sonuçları, hastaların yaklaşık %20'sinde 10 yıl sağkalım görüldüğü yönündedir; bu da hastalığın iyileştiği anlamını taşımaktadır. Cochrane

veritabanında bulunan 8763 kadının dahil olduğu İleri yumurtalık kanserinde kemoterapi konulu 49 deneyin sistematik incelemesinin sonucu şöyledir: 'Eldaki kanıtlar, sonuçlandırıcı olmamakla birlikte, platin temelli kemoterapinin platin temelli olmayan kemoterapiden üstün bulunduğunu göstermektedir. Sisplatinle karboplatinin etkileri arasında fark gözlenmemiştir.' (İleri Ovaryen Kanser Deneyicileri Grubu 1999). Bir başka Cochrane incelemesinin sonucu şöyledir: 'gözlemsel çalışmalardan alınan bazı kanıtlar tamoksifenin nüklü yumurtalık kanseri olan kadınların küçük bir bölümünde karşılık yarattığı yönündedir. Buna rağmen randomize kontrollü deneylerden edinilmiş güvenilir veriler mevcut değildir.'. Bu incelemeye, on bir randomize olmayan seri, bir randomize aşama 2 çalışması ve bir randomize deney dahil edilmiştir (Williams 1999). Daha önce de belirtildiği gibi, uygun sitoredüktif cerrahinin ardından uygulanan kemoterapi yumurtalık kanseri olan hastalarda iyileşme ihtimalini yükseltmektedir. Buna rağmen, başlangıçta hastalara, uygun küçültme ameliyatının uygulanabilir olmaması durumunda, nasıl bir yaklaşım sergileneceği çok net değildir. Bu yaklaşım, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kuruluşu'nun bir çalışmasında soruşturulmuştur. Hastalara üç tur indüksiyon kemoterapisi uygulandıktan sonra, rastgele şekilde ikincil sitoredüktif cerrahiye giren ya da girmeyen gruplar oluşturulmuştur. Her iki gruba da ikincil kemoterapi uygulanmıştır. İlerleme dışı sağkalım ve total sağkalımın cerrahi müdahale yapılan hastalarda önemli derecede daha uzun ($P = 0.01$) olduğu görülmüştür. Sağkalım farkı 6 aydır. Başlangıç tanısından iki yıl sonra ameliyat olan hastaların %56'sı sağkalmıştır (van der Burg v.d. 1995). Cerrahi müdahale, açık sitoredüktif ameliyata uygun olmayan hastalarda, üç tur indüksiyon kemoterapisinden sonra düşünülmelidir.

Tablo 11.5 İleri ovarien kanser için karşılık oranı
>= %20 olan antineoplastikler

Paklitaksel	Hekzametilmelamin
Melfalan	Siklofosfamid
Sisplatin	Doksorubisin
Karboplatin	5-Flortürasil
Hidrokslüre	İfosfamid
Topotekan	

VI. GASTROİNTESTİNAL TÜMÖRLER

Gastrointestinal kanserler, onkolojinin temel problemlerinden biridir. Dünya çapında görülen en yaygın kanser türlerinden biri olarak tedavisindeki zorluklarla birlikte temel ölüm nedenlerinden biridir.

VI.a. Mide Kanseri

Hastalığa bağlı ölümlülük düşünüldüğünde, dünya çapındaki en ölümcül tümör tipidir. Hastalar genellikle hastalığın geç evresinde spesifik olmayan semptomlarla hekime başvururlar. Bu geç başvuruya bağlı olarak, tanı sürecinde tümör hayli büyümüştür. Bu nedenle lokal tedavi imkanı kısıtlıdır. Ne yazık ki, kemoterapiden sağlanacak fayda da sınırlıdır. Kullanılabilecek tedavi, aralarında 5-FU, mitomisin C, doksorubisin, yüksek doz metotrekstat ve sisplatin gibi mide kanserinde etkili olduğu düşünülen sınırlı sayıda ilaçtan ibarettir. Son zamanlarda, irinosestanın da etkili olduğu ileri sürülmektedir. Metastatik hastalığı olanlarda birçok ilacın etkili olduğu bildirilmiştir, ancak ilaç bileşimleri sağkalım üzerinde her hangi bir geliştirici etki yapmamıştır. Aynı zamanda adjuvan ve neoadjuvan kemoterapinin sağkalım üzerinde önemli bir etki yaptığı henüz

görülmemiştir. Bu nedenle kemoterapinin kontrollü deneylerde kullanılması önerilmektedir. 5-FU temelli kombinasyon terapisi, ağır semptomlu hastalarda hafifletici amaçla kullanılabilir. (Alexander v.d. 1997).

VI.b. Hepatom

Batıda nadir rastlanan hepatom, doğuda en sık rastlanan tümör tiplerinden biridir. Hastalığın rezektabl olmayan evresindeki hastalar için (yazık ki hastaların çoğu), faydası kanıtlanmış bir ilaç tedavisi yoktur.

Cochrane veritabanında bulunan ameliyat edilebilir karaciğer hücresi kanseri için adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin sistematik incelemesinin sonucu şöyledir: 'incelen adjuvan protokollerin herhangi birinin etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Gerçekçi bir tedavi avantajı sağlamak için daha büyük deneyler düzenlenmelidir' (Chan v.d. 1999).

VI.c. Pankreas Kanseri

Pankreas kanserinde de en büyük sorun, hastaların genellikle hastalığın geç evresinde spesifik olmayan semptomlarla hekime başvurmalarıdır. Bu nedenle, pankreas kanserinin tedavisinde kemoterapiye rağbet edilmemiştir. Güncel veriler, karşılık indüksiyonu üzerinde etkili olmayan gemisitabinin hastaların yaşam kalitesini yükselttiğini ve sağkalımını minimal düzeyde uzattığını ortaya koymaktadır (Burris v.d. 1997). Bu nedenle, gemisitabin hemen her ülkede pankreas kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere kaydedilmiştir. Hastaların faydasını değerlendiren metotlar henüz geçerlilik kazanmadığından, birçok araştırmacı ve doktorun gemisitabinin gerçek etkisine şüpheyle yaklaşmaktadır.

VI.d. Kolorektal Kanser

1957'de 5-FU'nun sentezlenmesinden beri, kolorektal kanserin ilaçla tedavisi genişletilerek araştırılmaktadır. Metastatik hastalığın tedavisinde kemoterapinin rolü çok azdır. 5-FU tedavisinin belkemiği kemoterapidir. Güncel meta-analizler, 5-FU temelli tedavinin sağkalımı az da olsa uzattığını bildirmektedir. Güncel büyük randomize deneyler de, 24 saat hatta daha uzun süre kesintisiz 5-FU uygulanmasının, üç hap kullanımına kıyasla, daha etkili ve daha az toksik olduğunu göstermiştir. Genelde kullanılan 5-FU temelli ilaç rejimleri, De Gramont programı olarak da bilinen (De Gramont v.d. 1997) iki haftada bir yinelenen 24 saatlik infüzyon ve Mayo programı olarak bilinen dört haftada bir yinelenen günlük olarak ardarda 5 iri hapın verildiği rejimlerdir. Her iki programda da, 5-FU etkisi folinik asitle (lökovorin) hafifletilmiştir. Son çalışmalarda, irinosestanın, 5-FU tedavisinden randıman alamayan hastalarda etkili olduğu hatta sağkalımı uzattığı kanıtlanmıştır. Bu ilk dizi tedaviden dolayı, 5-FU ile bileşimi araştırılmaktadır ve ilk izlenimler (Douillard v.d. 1999) bu bileşimin metastatik hastalığı olanların sağkalımını daha da uzattığı yönündedir. Kolorektal kanserin tedavisinde kemoterapinin temel etkisi, ancak adjuvan kemoterapiyle gerçekleştirilebilmiştir. Ameliyatı takiben 5-FU temelli kemoterapi rejiminin uygulanması üzerine başlangıç raporunun (Moertel v.d. 1990) ardından benzer yaklaşımlar üzerinde çalışılmış ve bu tedavilerin sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu gelişmelerin istatistiksel bir değeri vardır ve adjuvan kemoterapiyle, her yıl binlerce hastanın hayatı kurtulmaktadır. Uygulanan rejimler metastatik hastalığın tedavisinde kullanılan rejime benzerdir. En son, oral 5-FU prodroglar geliştirilmiş (Twelves v.d. 1999) ve bunların en az metastatik hastalığın tedavisinde kullanılan temel ilaçlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların daha sonradan adjuvan kürlerde test edilmesi muhtemeldir.

VII JENİTÖRİNER KANSERLER

VII.a. Renal Kanser

Renal kanser, Grawitz tümörü ya da hipernefrom olarak da bilinen, böbreğin proksimal tüpçüklüğünde oluşan bir tümördür ve yetişkin habislerinin %3'ünü oluşturur. Ameliyat, hastalığın temel tedavi yoludur. Karşıt görüşler olmakla birlikte, nefrektomi, hastada lokal tümör yükünden kaynaklanan kanama ya da acı yoksa, metastatik hastalık durumunda önerilmez. Hastaların yaklaşık %30'u metastatik hastalıktadır. Renal hücre kanseri, kemoterapiye dirençli bir tümör olup kısmen P-glisoproteine bağlı birden çok ilaca gösterilen direncin yüksek dışavurumuna bağlıdır (Klein 1989), ayrıca tek ajanlı tedavi ya da kombinasyon tedavilerinden de iyi sonuç alınamamaktadır. Kullanılan ajanların hiçbiri- nin karşılık oranı %6'dan fazla değildir ve sağkalıma faydaları yoktur (Yagoda v.d. 1995). İnterferon- α (IFN- α) immunomodülasyonla birlikte metastatik renal hücre kanserli hastalarda %15-20 karşılık oranı sağlamış, karşılığın kalıcılığı da 6-10 ay arasında belirtilmiştir. Buna rağmen, şimdiye dek bildirilmiş sağkalımsal bir fayda yoktur. Birçok çalışmada, karşılık oranı, iyi performans statüsü, düşük tümör yükü (nefektomi öncesi) ya da akciğer predominant hastalığa eşlenmiştir. IFN- α 'nın optimum dozu ve uygulanma programı henüz belirlenmiş değildir, en sık kullanılan rejim orta doz ($5 \cdot 10^6$ IU/m², haftada üç ya da dört kez, i.m. ya da s.c.) rejimidir (Goey v.d. 1996). İnterlökin-2 (IL-2) de farklı doz ve programlarla uygulanabilir. Hastaların %15-20'sinde objektif karşılık gözlenmiştir. Yüksek doz rejimler daha çok toksikliğe yol açmalarına rağmen, düşük doz rejimlerden daha çok bir sağkalım ya da karşılık oranı sağlamaz. Sitokinin IL-2 ile bileşimi, IL-2'nin tek başına sağladığı faydadan daha çok fayda sağlamıştır (Goey v.d. 1996).

VII.b. Mesane Kanseri

Mesane kanseri, erkeklerde en sık görülen beşinci habis hastalıktır. Vakaların yaklaşık %70'i olağanüstü hastalık şeklinde, %30' u ise metastatik ya da kas-invaziv tümör şeklindedir. Kas-invaziv mesane kanserinin sistektomisini, hastaların %50'sinde uzak metastaz gelişimi izler (Sternberg 1995). İnvaziv hastalık için radikal cerrahi tek seçenek olarak kalmaktadır. Bu hastalıkta, şimdiye kadar adjuvan ya da neoadjuvan tedavinin fayda sağladığı gösterilmemiştir. Buna rağmen, bu yaklaşımın rolünü değerlendiren randomize çalışmalar süregitmektedir.

Metastatik hastalıkta, metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin gibi birçok tek ajan için, karşılık oranı %15-30 arasında değişen antitümör etkinliği gösterilmiştir. M-VAC (metotreksat-vinblastin-doksorubisin-sisplatin) ve CM (sisplatin-metotreksat) kombinasyon terapisinin, metastatik mesane kanseri için, tam karşılık veren hastalarda sağkalımı arttıran, en etkin tedavi rejimi olduğu düşünülmektedir (van der Rijt & Splinter 1998). Birçok randomize çalışmada, tek ajanlı tedaviyle kombinasyon tedavisini karşılaştırılmıştır. Bu verilere dayanılarak, sisplatin ve metotreksat bileşiminin üstün olduğu ve özellikle nodal hastalığı olan ve iyi performans statüsü olan hastalarda, standart tedavi olarak tavsiye edilmesi gerektiği söylenebilir.

VII.b. Prostat Kanseri

Prostatın adenokarsinomu yetişkin erkeklerde görülen en yaygın habis tümördür. İleri hastalık durumunda hormon tedavisi temel tedavidir. Androjen ablasyonu, iki yanlı orsidektomiyle ya kimyasal olarak, LHRA analoglar, estrogenler, antiandrojenler ya da adrenal aromataz inhibitörlerle sağlanabilir; bu kimyasalların semptom karşılık oranı %80' dir. Flutaminle androjen blokajı bileşimi nüks dışı sağkalım oranında birkaç ay içinde artış sağlamıştır (Crawford v.d. 1989). Terapinin optimum zamanla-

ması, hormonların rolü ve ikinci dizi tedaviye dair anlaşmazlıklar sürmektedir. Hormon teşvikli yayılan hastalık için kemoterapi düşünülebilir. Doksorubisin, mitoksantron ve estramustin gibi birçok ajanın etkinliği kısıtlı olmakla birlikte önemli hafifletici etkileri vardır (Yogada & Petrylak 1993, Oh & Kantoff 1998).

VII.c. Testis Germ Hücreli Kanseri

Testislerin habis tümörlerinden büyük çoğunluğu germ hücreli kaynaklıdır. Geleneksel olarak, germ hücreli kanseri, seminom ya da seminom dışı şeklinde, tümörün morfolojik incelenmesine bağlı olarak, ikiye ayrılır. Klinik evre I seminomda, geleneksel tedavi, orkidektomi ile adjuvan radyoterapi para-aortik lenf düğümüne uygulanır. Klinik evre I seminom dışı testiste, nüks durumunda kemoterapiyle desteklenen 'bekle ve gör' politikası izlenir (Tjan -Heijnen v.d. 1997). Buna alternatif olarak, adjuvan retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu uygulanabilir.

Çeşitli bağımsız prognostik etmenlere bağlı olarak, metastatik germ hücreli tümörü olan hastalar üç tanısıl kategoriye ayrılabilir: iyi tanı (5 yıllık sağkalım %90); orta tanı (5 yıllık sağkalım %75-80; IGCCC 1997); zayıf tanı (5 yıllık sağkalım %48; IGCCC 1997). Yayılan germ hücreli tümörü olan hastaların tedavisi, tanılarına göre yapılır. İyi tanımlı hastalar dört tur BEP (1., 8., ve 15. günlerde 30 mg bleomisin, 1., 3., ve 5. günlerde m² başına 120 mg ya da 1. ve 5. günlerde m² başına 100 mg etoposid, ve 1., ve 5. günlerde m² başına 20 mg sisplatin) kemoterapisi şeklindedir (Horwich v.d. 1998). Bu hastalarda tedavinin amacı, toksikliği azaltırken, etkililiği korumaktır. Orta ve zayıf risk patenleri deneyleri, yüksek doz rejimleri ve yeni ilaçların kullanımını üzerinde yoğunlaşmıştır. Araştırılmakta olan tedaviler dışında, dört tur standart BEP tedavisi de tercih edilebilir.

VIII. SARKOMLAR

Sarkomlar mezenkimal kaynaklı tümörler olup, iskelet dokular, ekstraskelet kaslar ve sinirler dahil bağ dokuda görülür. Çok nadir olarak genç nüfusta görülür. Yumuşak doku sarkomları ilaç tedavisine hassas olmadığından bu bölümde yer almayacaktır. Buna rağmen, doksorubisin temelli adjuvan kemoterapiyle 1568 hasta üzerinde yumuşak doku sarkomlarının tedavisinin çalışıldığı on dört deneyin sistematik olarak incelendiği bir çalışmanın sonucu şöyledir: 'Doksorubisin temelli adjuvan kemoterapinin, lokal ve uzak nüks zamanını ve bölgesel nükslü yumuşak doku sarkomlu total nüks dışı sağkalımı geliştirdiği görülmüştür. Total sağkalımın geliştiğine dair de kanıtlar vardır' (Sarkom Meta-analizi İşbirliği 1999). İskelet sarkomları, osteosarkomlar ve Ewing ailesi sarkomları şeklinde ikiye ayrılabilir (periferik nöroektodermal tümörler, ya da PNET). Bu iki grubun ortak yanı kemoterapiye duyarlı olmaları, uygun tedavinin uzmanlıkla uygulanmasını ve multidisipliner kadrolu bir yaklaşımı gerektirmeleri, ve ilaç tedavisiyle iyileştirilebilirlikleridir.

VIII.a. Osteosarkom

Etkili adjuvan kemoterapiden önce, osteosarkomlu hastalar için manzara son derece can sıkıcıdır. 1970'lerin sonu ve 1980'lerin başından bu yana, kemoterapi osteosarkomların tedavisinde standarttır. Kemoterapi bu hastalığın tüm tedavilerinin belkemiğidir. Metastatik dışı hastalara genel yaklaşım neoadjuvan kemoterapi tedavisidir. Amerikalı araştırmacılar, yüksek doz metotreksat içeren çok kompleks kombinasyon kemoterapi rejiminin etkili olduğunu belirttiği halde (Rosen v.d. 1982), Avrupa Osteosarkom Gruplarının daha güncel çalışmalar daha basit siplatin-doksorubisin rejiminin daha az toksik olmanın yanında kompleks rejimler kadar etkili olduğunu belirtmektedir (Souhami v.d. 1997). Bu durumda, verilecek tavsiye operasyon öncesi üç

tur siplatin-doksorubisin bileşiminin uygulanmasıdır. Cerrahi müdahale kemoterapiye bile başlamadan önce uygun şekilde planlanmalıdır. Üç tur kemoterapiden sonra ameliyattan ve patolojik incelemeden (tümör hücrelerinin %90'dan daha fazla yok olması) iyi sonuç alınır, ameliyat sonrasında da aynı kemoterapi rejimi sürdürülebilir. Operasyon sonrası adjuvan kemoterapi mutlak bir gerekliliktir (Link v.d. 1986). Siplatin-doksorubisin bileşimi uygulanırsa, üç tur daha adjuvan kemoterapinin yeterli olduğu sanılmaktadır. Daha önceleri kullanıldığı gibi, sürekli kemoterapinin faydalı olduğuna dair kanıt yoktur (Souhami v.d. 1997). Araştırmaya göre, siplatin-doksorubisin bileşimine metotreksat eklenmesi toksikliği arttırmaktan başka bir etki yapmamıştır (Bramwell v.d. 1992).

VIII.b. Periferik Nöroektodermal Tümörler (PNET, ya da Ewing Ailesi Sarkomlar)

PNET'ye yaklaşım, osteosarkomlara gösterilen yaklaşıma benzemekle beraber, sitotoksik ajanların seçilmesi ve radyoterapinin rolü bağlamında ondan ayrılır. Tedaviye, genellikle doksorubisin, VP-16, ifosfamid, ya da siklofosfamid gibi ajanların bileşimini içeren kemoterapiyle başlanmalıdır (Raney v.d. 1997). Optimal bir lokal karşılık alındığında, ameliyat ya da lokal radyoterapi, tekniğin uygulanabilirliği ve hastalığın konumuna bağlı olarak uygulanır. Bazen de ikisi birden uygulanır. Optimum lokal tedaviden sonra, 6-12 tur daha kemoterapi uygulanır. Bu tedaviyi sürdürmenin faydası çocuklarda kanıtlanmıştır, ancak yetişkinlerle ilgili çelişkiler sürmektedir. Yakın gelecekteki çalışmaların konularından biri de, periferik kök hücre naklinin yüksek doz kemoterapi takviyesiyle bileşiminin önceki uzun vade takviye tedavilerinin yerini tutup tutamayacağı sorusu olabilir. Lokalleşmiş hastalığı olanlarda %60'lık iyileşme oranı yaygınlıkla görülür. Hastalık metastazlaştığında ya da hastalığı büyüyen hastalarda, tanı çok daha umutsuzdur.

IX. LÖSEMİLER

Katı tümörlerin tedavisinden bile daha belirgin olan lösemilerin, özellikle akut lösemilerin tedavisi, hastaların terapinin komplikasyonları karşısında desteklenmesine bağlıdır. Lösemi hastalarında en önemli ölüm nedeni, kanama ve enfeksiyondur (Estey v.d. 1982). Geçen on yıllarda lösemili hastaların bakımındaki tüm gelişmeler destekleyici bakımdaki gelişmelere bağlanabilir. İlaç tedavisinde destekleyici bakıma dair daha çok bilgi almak için, okuyuculara, bu konuya yoğunlaşmış kitaplar önerilmiştir.

IX.a. Akut Miyeloid Lösemi

Özetle, akut miteloid lösemi tedavisi, genellikle kemik iliği nakli ve kemoterapiyle kurtulmayı içeren yoğun postremisyon tedavisinin ardından, antiraksiklin-sitarabin temelli indüksiyon terapisini içerir. Sitarabin antiraksiklin bileşimi temelli standart indüksiyon terapi rejimleri, %50-75 arasında değişen karşılık oranına sahiptir (Keating & Baker 1990). Geçen onyılda araştırmalar doz yoğun ilaç tedavilerine odaklanmıştır (Appelbaum v.d. 1995). Genel izlenim, bu yoğunlaştırmanın daha yüksek karşılık oranı sağladığı yönündedir, ve randomize deneyler bu tedavinin hastalık dışı sağkalımda üstünlük gösterdiğini belirtmektedir. Kemoterapinin desteklenmesinde büyüme faktörünün kullanılması yaygın bir şekilde çalışılmaktadır, ancak, bu çalışmalar dahilindeki yetersizlikler nedeniyle, büyüme faktörlerinin kullanımı üzerinde uzlaşıya varılmamıştır.

İndüksiyon terapisini post-remisyon terapisi takip etmelidir. Post-remisyon terapisinin şekli üzerinde anlaşmazlıklar olmakla birlikte, bu tedavinin gerekliliği tartışılmazdır (Buchner v.d. 1985; Cassileth v.d. 1988). Yüksek doz kemoterapiyle, ablatif kemoterapiye ek olarak otolog kemik iliği naklini karşılaştıran güncel deneyler, kemik iliği nakli uy-

gulanan grupta tedaviye bağlı ölüm oranında bir artış ve nüks oranında bir düşüş bildirirken, total sağkalımda bir fark görülmediğini de bildirmiştir (Zittoun v.d. 1995). Bu sonuçlar, birçok merkezin AML hastalarının ilk remisyon tedavisine yaklaşımını yeniden değerlendirmesine yol açmıştır. Bazıları halen yüksek doz kemoterapiyle kemik iliği naklini önermektedir. Süregiden anlaşmazlıklar ve tedavinin karmaşıklığı nedeniyle akut miyeloid lösemili hastalara uzmanlaşmış merkezlere gitmeleri önerilmektedir.

IX.b. Akut Lenfoid Lösemi

Yetişkin akut lenfoid lösemi (ALL) hastalarının tedavisi, dört kategoride incelemektedir: indüksiyon terapisi, takviye terapisi, koruyucu bakım terapisi, ve merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi.

Hastaların hekime başvurduklarında aktif enfeksiyon ve kanamadan şikayet etmeleri, indüksiyon rejimlerinin tipik olarak görece miyeloid-ayırıcı sitotoksik ajanlar olduğunu gösterir. Bu tedavinin temeli vinkristin-prednizon bileşimi olup, hastaların karşılık oranı yaklaşık %50'dir (Gottlieb v.d. 1984). Randomize deneylerden edinilmiş kanıt sınırlı ise de, indüksiyon terapisinin, antiraksiklinler, siklofosfamid ya da asparajinaz gibi ilaçlarla birlikte uygulanmasının remisyon indüksiyonunu arttırdığı düşünülmektedir.

Takviye tedavisi, tam remisyonlu hastalara yüksek dozda uygulanır. Bu hastalar gelişen klinik durumlarından dolayı, miyelosuplesif tedaviyi daha iyi tolere ederler. Zaman geçtikçe, takviye tedavisi, çeşitli sıklıklarda verilen farklı ilaçları kapsayacak şekilde değiştirilir. En sık kullanılan ilaç sitarabindir (Ara-C). Bu ilaç çoğunlukla, antiraksiklinler, epidofilotoksinler, ve/ya antimetaboliteler sınıfından ilaçlarla birleştirilir. Randomize bir aşama III deneyi, bu yaklaşımın önemini göstermiştir (Fiere v.d. 1987).

Koruyucu bakım tedavisi, yoğun takviye tedavisini takip eden remisyonadaki hastalara uygulanır. Bu tedavi, yoğun olmayan dozda, ancak, optimum sonuç için, son görüşlere göre iki yıl boyunca uygulanmalıdır. Böyle bir tedavinin olumlu olacağına dair fikirler, randomize deneylerden değil, koruyucu bakım terapisinden faydalanmayı başaramayan ve düşük hastalık dışı sağkalım oranları bildiren çalışmaların raporlarından alınmıştır. (Cassileth v.d. 1992). Koruyucu bakım tedavisinde kullanılan en önemli iki ilaç oral metotreksat ve mersaptopurindir. ALL'li yetişkinlerde vinkristin, predison, anthraksilinler ve/ya siklofosfamid gibi ek ajanlarda kullanılmalıdır.

ALL tedavisinin kendine özgü yanı MSS profilaksisidir. MSS bir kotunma mevki olarak düşünülebilir. Bu yerde, sistematik olarak uygulanan sitotoksik ajanların penetrasyonu gerçekleşmesi lokal nüks olasılığını beraberinde getirir. MSS profilaksis ilaçları intratekal olarak uygulanır. Genel olarak, bu amaçla metotreksat kullanılır ve takviye tedavisiyle aynı zamanda uygulanır.

IX.c. Kronik Miyeloid Lösemi [CML]

CML'nin kronik aşamasının geleneksel kemoterapiyle tedavisinde standart tedavi olarak en çok hidrokslüre ve busalfan kullanılır (Bolin v.d. 1982). Her ikisi de, oral yolla alınmaları, ucuz olmaları ve yan etkilerinin az olması nedeniyle desteklenmektedir. İki güncel randomize deneyde hidokslürenin busalfanda üstün olduğu gösterilmiştir (Goldman v.d. 1993; Hehlmann v.d. 1994). Bu çalışmaların sonuçları, kısmen, busalfanın organ hasarına yol açarak tedaviye bağlı ölümlülüğü arttırmasına bağlanmıştır. Bu bulgular ışığında, kemik iliği nakline (BMT) uygun olan hastalarda, standart tedavi olarak hidrokslüre önerilmelidir. Daha yoğun kemoterapi ilginç çalışma sonuçları göstermiştir, ancak daha ileri araştırılması gerekmektedir. Önceki bulgulara dayanılarak interferonların CML tedavisinde temel bir rolü olduğu

sdüşünülmektedir. Randomize deneyler (Allan v.d. 1995) interferonun etkinliğini ve sağkalım faydasını desteklemektedir. Buna rağmen, interferonun doz etkisine ve uzun vade sağkalımda sitogenetik karışıklığın önemine dair sorular hala yanıtlanamamıştır. Görünen o ki, hasta altkümelerinin iyileşmelerine katkıda bulunabilir.

CMN'nin hızlanan evresinde, yüksek doz kemoterapi ve kemik iliği nakli ile kurtulmanın etkili olduğu gösterilmiştir (Deisseroth v.d. 1997).

IX.d. Kronik Lenfositik Lösemi

Kronik lenfositik lösemi (CLL), tipik olarak yaşlı hastalarda görülen ve en yaygın olan lösemi türüdür. Bu durum, tedavi yaklaşımı için önemli sonuçlar doğurmaktadır. Hastalığın erken ve az yayılan evresinde, limfadenopati ile ya da limfadenopatisiz limfositoz görülür ve hiçbir tedavi uygulanmaz. Hastalığın daha ileri evrelerinde, hepatomegali ve/ya splenomegali, anemi ve/ya trombositopeni görülür ve tanı olumsuz olduğundan tedaviye başlanır. CLL tedavisinde klorambusil-prednizon bileşimi bir altın standart tedavidir (Montserrat v.d. 1985). Bununla birlikte, daha güncel olan fludarabin-prednizon bileşimi de yeterli kanıtı dayandırıldığından popülerleşmiştir (Saven v.d. 1995). Daha kompleks kombinasyon kemoterapi rejimlerinin ileri fayda sağladığı gösterilememiştir.

X. LENFOMLAR

X.a. Hodgkin Hastalığı

Hodgkin hastalığı, batılı ülkelerde tanılanan tüm yeni kanserlerin %1'ini, habis lenfomların da %40'ını oluşturmaktadır. Hastalığın IA-IIA evresinde olan hastalarda, B-septomların ve iri adenopati görülmesinden önce uygulanacak tedavi, 10 yıllık nüks dışı sağkalım oranı %75-80 ve total sağkalım

oranı %80-95 olan radyoterapi tedavisir. Hastalığın tüm diğer evrelerinde bileşim modelli bir yaklaşımla radyoterapinin ardından kemoterapi uygulanır.

MOPP rejimi (1. ve 8. günlerde 6mg/m² mekloretemin, 1. ve 8. günlerde 1.4mg/m² vinkristin, 1. ve 14. günlerde 100mg/m² p.o. prokarbazin, p.o. 1. ve 14. günlerde ve her 28 günde bir 40mg/m² prednizon) 1964 yılında geliştirilmiştir. Bu rejim, ileri hastalığı olanlarda, %48'lik tam sağkalım oranıyla, %84 tam remisyon sağlamıştır (Lowenbraum v.d. 1970; Frei v.d. 1973). Bu rejim üzerinde değişiklikler yapmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Buna rağmen, bu çalışmaların hiç birinde daha yüksek karşılık oranı ya da daha az toksiklik sonucuna rastlanmamıştır. İlk bütünüyle yeni rejim ABVD'dir (28 günde bir yinelenmek üzere; 1. ve 15. günlerde 25mg/m² doksorubisin, 1. ve 15. günlerde 10U/m² bleomisin, 6 mg/m² vinblastin, 1. ve 15. günlerde 375mg/m² daksarbazin; Santoro & Bonadonna 1979). Doz farkları düzenlendiğinde, uzun vade sonuçlar bağlamında, şu rejimler arasında önemli bir fark yoktur: MOPP, ABDV, MOPP'yi takiben ABDV, ya da hibrid MOPP-ABV (D). Rejimin belirlenmesinde toksiklik dikkate alınabilir. Evre IB-IIIB hastalarında ve evre IIA'da hacimli enfadenopatisi bulunan hastalarda, katılan bölgelere, radyoterapinin ardından dört tur kemoterapi uygulanır. Evre IIIA hastaları, radyoterapinin ardından 4-6 tur kemoterapi tedavisi görür. Evre IIIB ve IV hastaları için en az altı tur kemoterapi, ya da başlangıçta iri veya nodal olan yerlerin irradyasyonu sağlanmasının ardından tam remisyonu sağlayacak kadar kemoterapi uygulanmalıdır. Bu strateji uygulandığında total sağkalım %70-80'dir.

Kemoterapiyle tam remisyonun sağlanmasından 1 yıl sonra nüks görülen hastalarda, aynı rejim kullanılarak tedavinin yinelenmesi standart yaklaşımdır. Başlangıç kemoterapisinde gelişme gösteren ya da 1 yıl içinde nüks görülen hastaların tedavisinde çapraz olmayan direnç rejimleri kullanılmalıdır. Buna rağmen, hasta altıkümlerin uzun vade sağkalımı umut verici değildir.

X.b. Non-Hodgkin Hastalığı

Hodgkin dışı lenfomlar, neoplazmaların heterojen toplamıdır. Yaygınlığı batılı ülkelerde %3 olup Ortadoğu'da %10-15 arasında değişiklik gösterir. Lenfomların tedavisi histolojik altıplere, hastalık evresine, hastanın yaşı ve fizyolojik durumuna, ve hastalığın özel yayılma biçimlerine göre belirlenir. Erken evre düşük derece lenfomların tedavisi radyoterapiyi kapsar. İleri derece lenfomlu hastaların optimum tedavisi belirlenmemiştir. Konservatif yaklaşımda, semptomik olmayan hastalara başlangıç tedavisi uygulanmaz. İlgili bölgelere radyoterapi ya da klorambusilden oluşan tek ajanlı palyatif kemoterapi, ya da gerektiğinde kombinasyon kemoterapisi uygulanması en sık başvurulan yöntemdir. Daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda alkileyici tek ajanlı tedavinin karşılık oranı, 18-24 aylık süreyle, %30-60 arasında değişir. Tek ajanlı klorambusille CVP'yi (siklofosfamid, vinkristin, prednizon) karşılaştıran randomize bir deneyin sonuçları, nüks dışı ya da da total sağkalımda önemli farklar olmadığını göstermektedir (Rosenberg 1985). Randomize bir çalışmada PROMACE-MOPP içerikli agresif kemoterapi uygulanan grupta başlangıçta daha yüksek karşılık oranları gözlenmişse de, konservatif terapiye kıyasla total sağkalımda bir fark gözlenmemiştir (Young v.d. 1988). İleri evre düşük derece lenfomlarda iyileştirici tedavinin kısıtlı olması, fludarabin ve 2-klorodeoksadenozin gibi sitotoksik ajanlardan oluşan yeni tedaviler ve yüksek doz kemoterapi araştırılmaktadır.

Bölgesel non-Hodgkin agresif lenfomlu hastalara, bölgesel radyoterapiyi takiben kısa dönem CHOP kemoterapi tedavisi (21 günde bir yinelenmek üzere; ilk gün 750mg/m² siklofosfamid, 50mg/m² doksorubisin, 1.4 mg/m² vinkristin, p.o 1. ve 5. günlerde 100mg/m² prednizon) uygulanır. Bu tedaviyle %80'lik total sağkalım sağlanabilir. Hacimli hastalığı olanlar (10 cm'den daha büyük) ya da zayıf tanı parametrelili hastalar, ileri evre hastalara benzer

şekilde tedavi edilmelidir. İleri evre agresif lenfomlu hastalar için tedavi seçeneği kemoterapinin CHOP tedavisiyle bileşimidir. Geçen yıllarda yapılan çalışmalarda, altı ya da daha çok ilacın kombinasyonunu içeren kompleks tedavilerin agresif lenfomlu seçilmemiş hastalarda fayda sağlamadığı gösterilmiştir (Fisher v.d. 1993). Bu nedenle CHOP indüksiyon tedavisi hala standart tedavidir. CHOP tedavisi seçilmemiş hastaların sadece %40'ını iyileştirdiğinden, daha etkili tedavi stratejileri geliştirilmelidir. Bugüne dek yapılan araştırmalar, indüksiyon tedavisi olarak veya başlangıç tepkisini konsolide etmek için, hematopoetik kök hücre desteği ile birlikte uygulanan yüksek doz kemoterapi üzerinde yoğunlaşmıştır.

KAYNAKÇA

- Advanced Ovarian Cancer Trialists Group (1999) Chemotherapy for advanced ovarian cancer (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- A'Hern R, Smith I, Ebbs S (1993) Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 67, 801-5.
- Alexander HR, Kelsen DG, Tepper JC (1997) Cancer of the stomach. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th edition, editors DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Philadelphia, PA, Lippincott, pp1021-53.
- Allan NC, Richards SM, Shepherd PC (1995) UK Medical Research Council randomized multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 345, 1392-7.
- Al-Sarraf M, Hussein M (1995) Head and neck cancer; present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 13, 41-53.
- Appelbaum FR, Downing J, Willman C (1995) The biology and therapy of acute myelogenous leukemia. *Education Program ASH* 23
- ASCO (1997) Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. / *Clin Oncol* 15, 2996-3018.
- Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG (1996) A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 62, 278-281.
- Bezwoda W, Esser J, Dansey R, v.d. (1991) The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. *Cancer*, 67, 867-72.
- Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, Hamman R (1982) Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 50, 1683-6.
- Bourhis J, Pignon JP, Designd L, v.d. (1998) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): Locoregional treatment vs same treatment + chemotherapy (CT). *Proc ASCO*, 17, 386a.
- Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R v.d. (1992) A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol*, 10, 1579-91.
- Buchner T, Urbanitz D, Hiddemann W v.d. (1985) Intensified induction and consolidation with and without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia: two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 3, 1583-9.
- Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW v.d. (1987) Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited-stage small-cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med*, 106, 655-62.
- Bunn PA, Kelly K (1998) New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: A review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res*, 5, 1087-1100

- van der Burg MEL, van Lent M, Buysse M, v.d. (1995) The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecologic Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*, **332**, 629-34.
- Burke TW, Munkarah A, Kavanagh JJ v.d. (1993) Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with single-agent carboplatin. *Gynecol Oncol*, **51**, 397-400.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J v.d. (1997) Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, **15**, 2403-13.
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA v.d. (1989) Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, **7**, 1748-56.
- Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD v.d. (1988) Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, **6**, 583-87.
- Cassileth PA, Anderson JW, Bennett JM v.d. (1992) Adult acute lymphocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Leukemia*, **6**, Suppl 2:178-81.
- Chan ATC, Teo PML, Leung TWT, Johnson PJ (1998) The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, **82**, 1003-12.
- Chan ES-Y, Chow PK-H, Tai B-C v.d. (1999) Neoadjuvant and adjuvant therapy for operable hepatocellular carcinoma (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J v.d. (1994) 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*, **12**, 360-7.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG v.d. (1989) A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*, **321**, 419-24.
- Cunningham D, Pyrhonen S, Jamer RD v.d. (1998) Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, **352**, 1413-18.
- Degenshein GA, Bloom N, Tobin E (1980) The value of progesterone receptor assays in the management of advanced breast cancer. *Cancer*, **46**, 2789.
- Deissroth AB, Kantarjian H, Andreeff M, Talpaz M, Keating MJ, Khouri I and Champlin RB (1997) Chronic leukemias. In *Cancer Principles and Practice of Oncology*, editors De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2321-3.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth A v.d. (1999) A randomized phase III trial comparing irinotecan + 5FU/folinic acid to the same schedule of 5FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front line chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*, **18**, 233a.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1992). Systemic treatment of early breast cancer: by hormonal, systemic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet*, **339**, 1.
- Eifel PJ, Berek JS, Thigpen JT (1997) Cancer of the cervix, vagina and vulva. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, editors De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 1433-78.
- El-Sayed S, Nelson N (1996) Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*, **14**, 838-47.
- Estey EH, Keating MJ, McCredie KB v.d. (1982) Causes of initial remission failure in acute myelogenous leukemia. *Blood*, **60**, 309.
- Falkson G, Gelman R and Falkson CI, v.d. (1991) Factors predicting for response, time to treatment failure and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVIH: a prospective Eastern Cooperative Oncology group study. *J Clin Oncol*, **9**, 2153.

- Fiere D, Extra JM, David B v.d. (1987) Treatment of 218 adult acute lymphoblastic leukemias. *Semin Oncol*, 14, 64.
- Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV v.d. (1990) Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*, 8, 1483-96.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S v.d. (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 328, 1002-06.
- Frei E III, Lucc JK, Gamble JF v.d. (1975) Combination chemotherapy in advanced Hodgkin's disease: induction and maintenance of remission. *Ann Intern Med*, 79, 376-82.
- Giaccone G, Scialasio O, McVie GJ v.d. (1993) Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 11, 1230-40.
- Ginsberg JK, Vokes EE, Raben A (1997) Cancer of the lung: non-small cell lung cancer. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th edition, editors De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott, PA, Philadelphia, pp. 858-911.
- Goey SH, Verweij J, Stoter G (1996) Immunotherapy of metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol*, 7, 887-900.
- Goldman J, Szydlo R, Horowitz M v.d. (1993) Choice of pre-transplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*, 82, 2235.
- Gottlieb AJ, Weinbert V, Ellison RR v.d. (1984) Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by Cancer and Leukemia group B. *Blood*, 64, 267.
- de Gramont A, Bosset JF, Milan C, v.d. (1997) Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup study. *J Clin Oncol*, 15, 308-15.
- Harris J, Morrow M, Norton L (1997) Malignant tumors of the breast. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5th edition, editors De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 1557-1616.
- Hehlmann R, Hcimpel H, Hasford J v.d. (1994) Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 15, 4064-77.
- Horwich A, Huddart R, Dearnaley D (1998) Markers and management of germ-cell tumours of the testes. *Lancet*, 352, 1535-8.
- Hughes RS, Frenkel EP (1997) The role of chemotherapy in head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 20, 449-61.
- Ihde DC, Pass HI, Glatstein E (1997) Cancer of the lung. Small cell lung cancer. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th edition, editors De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott, Philadelphia, PA, 911-49.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997) The international germ cell consensus classification a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*, 15, 594-603.
- International Nasopharynx Cancer Study Group (1996) VUM-CA I Trial Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs radiotherapy alone in stage IV (5 N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 35, 463-69.
- Keating A, Baker MA (1990) Effect of exclusion criteria on interpretation of clinical outcome in AML. In *Acute Myelogenous Leukemia: Progress and Controversies*, Gale RP Wiley-Liss, New York, p. 235
- Klein EA (1989) The multidrug resistance gene in renal cell carcinoma. *Semin Urol*, 7, 207-14.
- Lefebvre JL, Wolf G, Luboinski B v.d. (1998) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Proc ASCO*, 17, 382a (abstract 1473).

- Link MP, Goorin AM, Miser AW v.d. (1986) The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 314, 1600-06.
- Lowenbraun S, DeVita VT, Serpick AA (1970) Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone in previously treated patients with Hodgkin's disease. *Blood*, 36, 704-17.
- Martin-Hirsch P L, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R (1999) Progestagens for endometrial cancer (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF v.d. (1995) Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer- a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 13, 1589-99.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF v.d. (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 334, 1-6.
- Moertel ChG, Fleming TG, MacDonald JS, v.d. 1990) Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*, 3121, 352-8.
- Montserrat E, Alcalá A, Parody R v.d. and participating members of Pethema: Spanish Cooperative Group for Hematological Malignancies Treatment, Spanish Society of Hematology (1985) Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer*, 56, 2369-75.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group Chemotherapy in non-small cell lung cancer (1995) A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J*, 311, 899-909.
- Oh WK, Kantoff PW (1998) Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol*, 160, 1220-9.
- Omura GA, Blessing J, Vaccarello L v.d. (1997) A randomized trial of cisplatin versus cisplatin + mitolactol versus cisplatin + ifosfamide in advanced squamous cell carcinoma of the cervix by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 15, 165-71.
- Ficcart MJ, Bertelsen K, Stuart G v.d. (1997) Is cisplatin-paclitaxel the standard in first-line treatment of advanced ovarian cancer? The EORTC-GCCG, NOCOVA, NCI-C and Scottish Intergroup experience. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 16, 352a.
- Raney RB, Asmar J, Newton WA v.d. (1997) Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: A report from the Intergroup rhabdomyosarcoma study, 1972-91. *J Clin Oncol*, 15, 574-82.
- Van der Rijt CCD, Splinter TAW (1998) Management of patients with metastatic carcinoma of the bladder. In *Carcinoma of the Bladder*, editors Petrovich Z, Beart J, Brady LW. Springer, Heidelberg, pp. 297-308.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB v.d. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 340, 1144-53.
- Rosen G, Caparros B, Huvos AG v.d. (1982) Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*, 49, 1221-30.
- Rosenberg S (1985) The low-grade non-Hodgkin's lymphomas: challenges and opportunities. *J Clin Oncol*, 3, 299-310.
- Santoro A, Bonadonna G (1979) Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother Pharmacol*, 2, 101-05.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration (1999) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4* Oxford, Update Software.
- Saven A, Lemon RH, Kosty M v.d. (1995) 2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 13, 570-4.
- Shapiro JR, Shapiro WR (1984) Clonal tumor cell heterogeneity. *Progr Exp Tumor Res*, 27, 49-66.

- Souhami RL, Craft AW, van der Eijken JW v.d. (1997) Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Inter-group. *Lancet*, **350**, 911-17.
- Sternberg CN (1995) The treatment of advanced bladder cancer. *Ann Oncol*, **6**, 113-126.
- Sunderland M, Osborne C (1991) Tamoxifen in pre-menopausal patients with metastatic breast cancer, a review. *J Clin Oncol*, **9**, 1283-97.
- Swenerton K, Keffrey J, Stuart G v.d. (1992) Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomised phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, **10**, 718-26.
- Takeuchi S, Noda K, Yakushiji M (1992) Late phase II study of CPT-11, topoisomerase I inhibitor in advanced cervical carcinoma. *Proc ASCO*, **11**, 224.
- Thigpen JT, Blessing JA, Hatch K v.d. (1991) A randomized trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) 200 mg versus 1000 mg daily in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Proc ASCO*, **10**, 185 (öz 604).
- Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, v.d. (1994) A randomized comparison of Doxorubicin alone versus Dox-orubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, **12**, 1408-14.
- T'jan-Heijnen VCG, Oosterhof GON, de Wit R, de Mulder PHM (1997) Treatment in germ cell tumours: state of the art. *Eur J Surg Oncol*, **23**, 110-22.
- Twelves Ch, Harper P, van Cutsum F v.d. (1999) A phase III trial of Xcloda® (Capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO*, **18**, 263a.
- Verweij J, Clavel M, Chevallier B (1994) Paclitaxel (Taxol™) and Docetaxel (Taxotere™): not simply two of a kind. *Ann Oncol*, **5**, 495-505.
- Verweij J, Stoter G (1997) Principles of systemic therapy in cancer. In *Textbook of Medical Oncology*, editors Cavalli F, Hanssen HH, Kaye SB. Martin Dunitz Ltd., London, pp. 23-40.
- Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR (1997) Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, **350**, 1087-91.
- Williams CJ (1999) Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Yogoda A, Petrylak D (1993) Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer*, **71** (Suppl. 3), 1098-1109.
- Yagoda A, Abi-Bached B, Petrylak D (1995) Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol*, **22**, 42-60.
- Young R, Longo D, Glatstein E v.d. (1988) The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*, **25** (2 Suppl. 2), 11-16.
- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R v.d. for the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) (1995) Autologous or alogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, **332**, 217-23.