



Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Haftalık ve Üç Haftalık Karboplatin Paklitaksel Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırılması

Efficacy Comparison Between Weekly and Triweekly Regimens of Carboplatin-paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer

● Serdar ATA¹, ● Ahmet Ziya BAYHAN¹, ● Oğuzhan KESEN¹, ● Burcu ARSLAN BENLİ¹, ● Tolga KÖŞECİ², ● Hakan DEMİR¹,
● Timuçin ÇİL¹, ● Berna BOZKURT DUMAN¹

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanser tanılı hastaların yaklaşık %40'ı tanı anında evre 3b veya 4 hastalığa sahiptir. Platin bazlı sistemik kemoterapi, şu anda ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar için yerleşik konvansiyonel tedavidir. Bu çalışmanın amacı, daha düşük toksisite beklenen haftalık karboplatin-paklitaksel (K-P) rejiminin etkinliğinin üç haftalık K-P rejimi ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif yapılandırılmış bir çalışmadır; Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2017-1 Temmuz 2021 tarihleri arasında akciğer kanseri nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalar dahil edildi.

Bulgular: Yüz dört kişiden 52'si (%50) haftalık K-P ve 52'si (%50) 3 haftada bir K-P aldı. Ortalama genel sağkalım haftalık K-P grubunda 19,64±2,53 ay ve üç haftada bir K-P alan grubunda 17,47±1,64 aydı (p=0,675). Ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) haftalık K-P grubunda 8,57±1,01 ay ve üç haftada bir K-P alan grubunda 5,76±0,61 ay olup, anlamlı olarak daha yüksek bir değerd (p=0,017).

Sonuç: Daha az toksisiteye sahip olduğu bilinen haftalık K-P tedavisinin benzer hasta grubunda üç haftalık tedaviye göre daha iyi PFS sağladığını gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, karboplatin-paklitaksel, haftada bir, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım

ABSTRACT

Aim: Around 40% of non-small cell lung cancers have stage 3b or 4 disease at the time of diagnosis. In the treatment, platinum-based therapy can still be used in patients who do not carry a driver mutation or who are not suitable for immunotherapy with advanced non-small cell lung cancers (NSCLC). The objective of this study was to compare the effectiveness of weekly carboplatin-paclitaxel regimen with triweekly carboplatin-paclitaxel regimen.

Materials and Methods: This is a retrospectively structured study. Patients who were followed-up and treated for lung cancer in Adana City Training and Research Hospital's Oncology Department between January 1, 2017 and July 1, 2021 were included.

Results: Out of the 104 patients, 52 (50%) patients received weekly carboplatin-paclitaxel (C-P), and 52 (50%) received C-P every 3 weeks. The mean overall survival was 19.64±2.53 months in the weekly C-P group and 17.47±1.64 months in the triweekly C-P group (p=0.675). The mean progression-free survival (PFS) was 8.5±1.01 months in the weekly C-P group and 5.76±0.61 months in the triweekly C-P group (p=0.017).

Conclusion: We demonstrated that weekly C-P treatment, which is known to have fewer toxicity in NSCLC, provided better PFS compared to triweekly treatment.

Keywords: Non-small cell lung cancer, carboplatin-paclitaxel, triweekly, progression free survival, overall survival

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serdar ATA, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Tel.: +90 505 426 03 13 **E-posta:** drserdarata@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8269-9884

Geliş tarihi/Received: 06.04.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.06.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm kanserler arasında en sık ölüme yol açan kanser türü akciğer kanseridir¹. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'i küçük hücreli dışı akciğer kanserleridir (KHDAK)². Bu gruptaki hastaların yaklaşık %40'ı tanı anında evre 3b veya 4 hastalığa sahiptir³. Platin bazlı sistemik kemoterapi, ileri evre KHDAK'li hastalar için şu anda uygulanan geleneksel tedavidir^{4,5}. İmmünoterapiler, akciğer kanseri için önemli terapötik ajanlar olarak güncel tedavi kılavuzlarında yer almaktadır. İmmünoterapiler pahalı olduğundan ve dolayısıyla erişimleri zor olduğundan, gelişmiş ülkeler dışında henüz bir bakım standardı haline gelmiş değillerdir. Ancak ülkemizde geri ödeme sorunları nedeniyle bu ajanlar ilk basamakta rutin olarak kullanılmamaktadır, ayrıca Türkiye'de KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde pemetrekset de geri ödenmemektedir. Sonuç olarak ülkemizde ağırlıklı olarak platin bazlı tedaviler kullanılmaktadır. Bu rejimlerden biri karboplatin-paklitaksel (K-P) tedavisidir. Çalışmalar K-P protokolünü diğer tedavi protokolleriyle karşılaştırmış ve bunların hiçbirinin diğerlerine üstünlüğü bulunmamıştır⁴. Yan etki profilini araştıran çalışmalara göre, K-P tedavisi alan hastalarda en sık görülen toksisiteler arasında miyelosüpresyon, nöropati, bulantı, halsizlik ve artralji sayılabilir. Üç haftada bir yapılan K-P tedavisiyle karşılaştırıldığında etkinlik açısından bir fark görülmezken, paklitakselin haftalık, karboplatinin ise 3 haftada bir verildiğinde toksisite oranlarının azaldığı gösterilmiştir⁶. Bu çalışmanın amacı, KHDAK'de haftalık K-P rejiminin etkinliğini üç haftalık K-P rejimi ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Ocak 2017 ile 1 Temmuz 2021 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde akciğer kanseri nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaları değerlendirdi. Etik onay, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alındı (karar no: 1913, tarih: 21.04.2022). Değerlendirilen hastalar hastane otomasyon sisteminde akciğer kanseri tanısı alan hastalardı. Patolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan 104 hastanın dosyaları çalışmaya uygunluk açısından tarandı. Nöroendokrin karsinom veya küçük hücreli akciğer kanseri olan toplam 181 hasta çalışma dışı bırakıldı. İkinci aşamada 623 KHDAK hastasına verilen tedaviler değerlendirildi. K-P dışında birinci basamak tedavi alan 440 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 176 hastadan primer akciğer kanseri nedeniyle ilk kez kemoradyoterapi alan 49 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Kalan 127 hastadan, haftada 3 kez veya daha az K-P tedavisi alan veya üç haftada bir 1 kür K-P tedavisi alan 23 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Driver mutasyonları (EGFR, ALK, ROS vb.) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Haftalık tedavi protokolü için haftalık 80 mg/m² dozunda paklitaksel ve 2 AUC karboplatin veya üç haftalık tedavi

protokolü için üç haftada bir 175 mg/m² dozunda paklitaksel ve her 3 haftada bir 5 AUC dozunda karboplatin alan hastalar dahil edildiler.

Uygun 104 hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedaviye verilen yanıt ve progresyonun değerlendirilmesi, RECIST 1.1'e göre hastane otomasyon sistemine kayıtlı geleneksel görüntüleme raporlarına göre yapıldı. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ile takip edilen hastalar için nihai raporların değerlendirilmesi ile karar verildi.

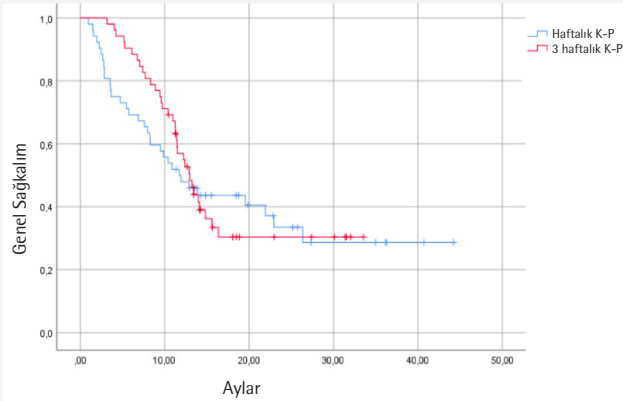
İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama, sapma ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan gruplarda bağımsız Student's t-testi, normal dağılıma uymayan gruplarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Genel sağkalım (OS) ve ilerlemesiz sağkalım (PFS) değerleri ile sürekli ölçüm değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Hayatta kalma analizlerinde Kaplan-Meier ve log-rank testleri kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

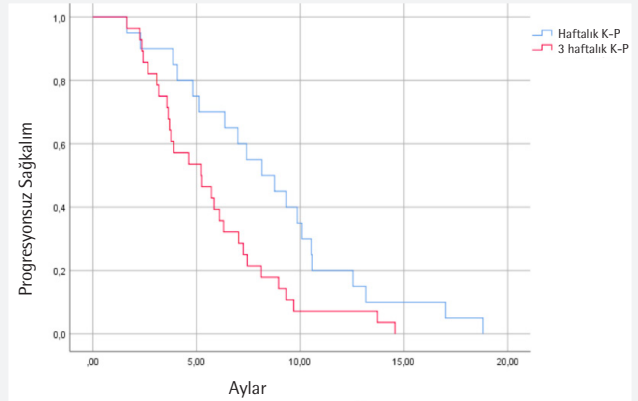
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 90'ı (%86,5) erkek, 14'ü (%13,5) kadındı. Elli iki (%50) hastaya haftalık K-P, 52 (%50) hastaya ise her 3 haftada bir K-P uygulandı. Hastaların 57'si (%54,8) adenokarsinom, 21'i (%20,2) yassı hücreli karsinom, 26'sı (%25) başka türlü adlandırılmayan (NOS) hastalık tanısıyla takip edildi. Tedavi süresince 48 (%46,2) hastada radyolojik progresyon görüldü ve 66 (%63,5) hasta öldü. Hastaların klinik ve demografik bulguları Tablo 1'de sunulmaktadır. Haftalık K-P grubundaki hastalar ortalama 7 hafta tedavi alırken, üç haftalık K-P grubundaki hastalar ortalama 3 kür tedavi aldı. Primer kitlenin büyüklüğü her iki grupta da aynı iken, primer kitlenin SUV değeri haftalık K-P grubunda daha yüksekti (p=0,029). Laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında fark görülmedi (Tablo 1).

Ortalama OS haftalık K-P grubunda 19,64±2,53 ay, üç haftalık K-P grubunda 17,47±1,64 ay idi (p=0,675) (Şekil 1). Ortalama PFS, haftalık K-P grubunda 8,57±1,01 ay ve üç haftalık K-P grubunda 5,76±0,61 ay olup anlamlı derecede yüksek bir değerde (p=0,017) (Şekil 2). Gruplar arasında laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi açısından fark yoktu (p=0,413). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar dikkate alındığında LDH değeri ile OS arasında korelasyon saptandı (r=-0,227; p=0,021) (Şekil 3).



Şekil 1. Kemoterapi rejimine göre genel sağkalım



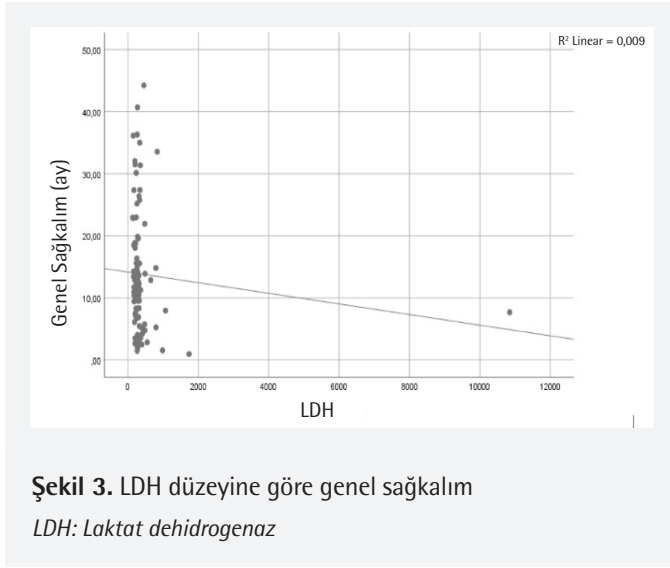
Şekil 2. Kemoterapi rejimine göre progresyonsuz sağkalım

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Haftalık K-P ^a	Üç haftalık K-P ^a	Toplam	p
Tanı yaşı (ortalama, SS)	65,7 (8,9)	60,1 (8,9)	62,9 (9,3)	0,002^{b,c}
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek	45 (86,5)	45 (86,5)	90 (86,5)	NA ^d
Kadın	7 (13,5)	7 (13,5)	14 (13,5)	
Tanı				
Adenokarsinom	29 (55,8)	28 (53,8)	57 (54,8)	0,896 ^d
Skuamöz hücreli karsinom	11 (21,2)	10 (19,2)	21 (20,2)	
Spesifiye edilemeyen	12 (23,1)	14 (26,9)	26 (25,0)	
Metastaz yeri				
Hiçbirisi	2 (23,1)	11 (21,2)	23 (22,1)	0,603 ^d
Beyin	7 (13,5)	9 (17,3)	16 (15,4)	
Diğer ^g	31 (59,6)	27 (51,9)	58 (55,8)	
Beyin + diğer ^g	2 (3,8)	5 (9,6)	7 (6,7)	
Metastaz sayısı	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	0,275 ^e
Tedavi sayısı	7 (3-29)	3 (2-11)	5 (2-29)	<0,001^{e,c}
LDH	267 (135-1736)	253 (159-10848)	260 (135-10848)	0,413 ^e
Progresyon durumu				
Hayır	32 (61,5)	24 (46,2)	56 (53,8)	0,116 ^f
Evet	20 (38,5)	28 (53,8)	48 (46,2)	
Ölüm durumu				
Hayır	19 (36,5)	19 (36,5)	38 (36,5)	NA ^d
Evet	33 (63,5)	33 (63,5)	66 (63,5)	
Metastaz yeri				
Hiçbirisi	12 (23,1)	11 (21,2)	23 (22,1)	0,603 ^d
Beyin	7 (13,5)	9 (17,3)	16 (15,4)	
Diğer ^g	31 (59,6)	27 (51,9)	58 (55,8)	
Beyin + diğer ^g	2 (3,8)	5 (9,6)	7 (6,7)	
Primer kütle büyüklüğü mm	48,5 (10-157)	52 (10-110)	51,5 (10-157)	0,352 ^b
Primer kütle PET SUV değeri	13,3 (2,2-43)	11,1 (4,8-29,3)	11,8 (2,2-43)	0,029^{b,h}
Metastaz PET SUV değeri	6,8 (1,8-23)	5,6 (1,86-18,5)	6,1 (1,8-23)	0,374 ^b

^aK-P: Karboplatin-paklitaksel, ^bBağımsız Student's t-test (ortalama, SS), ^cp<0,001, ^dKi-kare testi, ^eMann-Whitney U test (medyan minimum-maksimum), ^fFisher's exact test, ^gKaraciğer, kemik, sürrenal bezler, ^hp<0,05.

PET: Pozitron emisyon tomografisi, LDH: Laktat dehidrogenaz, SS: Standart sapma



TARTIŞMA

İlerlemiş KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisine ilişkin birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda ileri evre KHDAK hastalarında daha az toksik olması nedeniyle tercih edilen haftalık K-P tedavisiyle PFS değerinin istatistiksel olarak daha uzun olduğunu saptadık⁶. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da OS değerinde 2,2 aylık bir uzama bulduk. Çalışmamız haftalık ve üç haftalık K-P tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran ilk çalışmadır. Karşılaştırmalı çalışmalar sisplatin-gemsitabin, sisplatin-vinorelbin, K-P ve sisplatin-irinotekan ile tedavinin birbirine üstünlüğü olmadığını göstermiştir^{4,5,7,8}.

Üç haftalık K-P tedavisi için OS değeri farklı çalışmalarda 7,3 ile 11,4 ay arasında değişmektedir⁹⁻¹². Kallab ve ark.¹³ tarafından yapılan faz 2 çalışmasında, evre 3B ve 4 KHDAK'de paklitaksel haftalık 100 mg/m², karboplatin ise haftalık 2 AUC (eğri altında kalan alan) dozunda verilmiştir. Bu iki tedavi 4 haftalık kürün ilk 3 haftasında verilmiş, son hafta boş bırakılarak tedavilerin etkinliği karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda paklitaksel, diğer çalışmada uygulanan dozdan daha düşük olarak, 80 mg/m² dozunda ve karboplatin ise haftada bir 2 AUC'de ara vermeden sürekli olarak uygulandı. Kallab ve ark.¹³, bizim çalışmamızda sırasıyla 8,57 ve 19,64 ay ile daha uzun olan PFS değerini 5,4 ay ve OS'yi 10,8 ay olarak bulmuşlardır. Hastalar benzer yaşlarda olmasına rağmen aralıklar arasındaki farkı çalışmamızdaki hastaların %97'sinde hastalığın evre 4 olmasına bağlıyoruz.

Sakakibara ve ark.¹⁴, 70 yaş üstü evre 3B, evre 4 KHDAK ve postoperatif nüks olan hastalarda etkinliğini ve toksisitesini araştırdıkları çalışmada, paklitakseli haftalık 70 mg/m² dozunda ve karboplatinini 3 haftalık kürler halinde 6 AUC'de vermişlerdir. PFS 6 ay, OS 14,7 ay olarak belirlenmiştir. Hastanın ileri yaşına rağmen haftalık K-P'de, 3 haftada bir yapılan K-P'ye göre istatistiksel olarak daha az nötropeni ve febril nötropeni

saptandı (sırasıyla p<0,0001 ve p=0,018). Yan etki sıklığının düşük olması haftalık tedaviyi daha avantajlı yapmaktadır. Çalışmamızda ECOG skoru değerlendirilmemesine rağmen kliniğimizde sağlık durumu kötü olan hastalarda daha düşük toksisite nedeniyle haftalık tedavi tercih edilmektedir. PFS, haftalık tedaviye göre hala daha uzun olsa da, bizim görüşümüz, driver mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK hastalarında, haftalık K-P tedavisinin, üç haftalık K-P tedavisine tercih edilebileceği yönündedir.

Haftalık tedavinin tercih edilmemesinin nedeni hastane ziyaretlerinin daha sık olması ve sağlık sistemine ek mali yük getirmesi olsa da¹⁵, üç haftalık tedaviye göre daha düşük toksisitenin yan etkilere bağlı hastaneye yatışları azaltabileceğini düşünüyoruz.

Her iki grubun yaş, cinsiyet ve histolojik alt tipleri aynı olmasına rağmen gruplar arasında PFS'nin istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. Gruplar homojen olduğundan bu farklılığın tedaviye bağlı olduğu düşünüldü. Haftalık tedavide aktif ilaç kan konsantrasyonunun stabil seyri ile ilişkili olabilir.

LDH değeri ile OS arasında bir korelasyon bulduk (r=-0,227; p=0,021), bu da daha yüksek tümör yükü olan hastaların beklendiği gibi daha kısa yaşadığını gösterdi. Benzer şekilde önceki çalışmalar da yüksek LDH düzeylerinin hem metastaz varlığı hem de düşük OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁶⁻¹⁸.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması ve tek merkez hastalarının dahil edilmesi bizim sınırlılıklarımızdı. Hasta verilerine hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldığı için ECOG performans durumu değerlendirilemedi. Bununla birlikte, klinik olarak sağlık durumu daha kötü olan hastalarda haftalık tedavi, sağlık durumu daha iyi olanlarda ise üç haftalık tedaviler tercih edilirken, iki grup arasında bir önyargı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca ilaç toksisiteleri detaylı olarak değerlendirilemedi.

SONUÇ

Sonuç olarak akciğer kanserli hastaların önemli bir kısmının tanı anında lokal tedavilere uygun olmaması nedeniyle sağ kalımı daha kısadır. Sistemik tedavi alan hastaların bir kısmı tümör progresyonundan, bir kısmı ise ilaç toksisitesinden dolayı ölmektedir. Daha az toksisiteye sahip olduğu bilinen haftalık K-P tedavisinin, benzer hasta grubunda üç haftalık tedaviye kıyasla daha iyi PFS sağladığını gösterdik. Bu nedenle ileri evre KHDAK hastalarında haftalık K-P tedavisinin ilk seçenek olarak kullanılabileceğini ileri sürüyoruz. Bu iki tedavi protokolünü toksisite ve etkinlik açısından karşılaştıracak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alındı (karar no: 1913, tarih: 21.04.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.A., T.K., T.Ç., Dizayn: S.A., A.Z.B., T.K., B.B.D., Veri Toplama veya İşleme: S.A., O.K., B.A.B., H.D., Analiz veya Yorumlama: S.A., B.A.B., B.B.D., Literatür Arama: S.A., A.Z.B., Yazan: S.A., T.Ç., B.B.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. 2021;71:209-49. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:4539-44.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
4. 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;346:92-8.
5. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-23.
6. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:468-73.
7. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328-39.
8. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-91.
9. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol*. 2002;13:1539-49.
10. Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer*. 2007;58:73-9.
11. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2005;16:1069-75.
12. Kosmidis P, Mylonakis N, Skarlos D, Samantas E, Dimopoulos M, Papadimitriou C, et al. Paclitaxel (175 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multicenter randomized trial. *Annals of Oncology*. 2000;11:799-805.
13. Kallab AM, Nalamolu Y, Dainer PM, Jillella AP. A phase II study of weekly paclitaxel and carboplatin in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2005;22:145-51.
14. Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, Saijo Y, Nukiwa T. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:795-9.
15. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:396-405.
16. Liu L, He Y, Ge G, Li L, Zhou P, Zhu Y, Tang H, Huang Y, Li W, Zhang L. Lactate dehydrogenase and creatine kinase as poor prognostic factors in lung cancer: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2017;12:e0182168.
17. Deng T, Zhang J, Meng Y, Zhou Y, Li W. Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12524.
18. de Jong C, Deneer VHM, Kelder JC, Ruven H, Egberts TCG, Herder GJM. Association between serum biomarkers CEA and LDH and response in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Thorac Cancer*. 2020;11:1790-800.