

# A szolid tumorok palliatív kemoterápiája

Telekes András, Hegedűs Márta

A palliatív kemoterápia definíció szerint olyan citotoxikus kezelést jelent, ahol a várható eredmény nem elégséges a beteg gyógyulásához, de csökkentheti a daganat okozta tüneteket. Olyan kezelés, ahol a tüneti javulás esélye nagyobb előnyt jelent a beteg számára, mint amennyi hátránnyal a várható toxicitás jár. A hetvenes-nyolcvanas években a citosztatikumok értékelésekor a vizsgálatok végpontjainak még csak az objektív válasz arányát, a betegségmentes, illetve teljes túlélést választották. E vizsgálatok során azt észlelték, hogy – a fenti végpontok mérése szerint „hatástalannak” talált kezelés ellenére – a betegek számottevő része jelentős tüneti javulást mutatott. Ma már a kezelések hatékonyságát mérő vizsgálatok standard végpontjai között az életminőség mérése is szerepel. Mi több, az orvosok az életminőséget tekintik a legfontosabb független tényezőnek a palliatív kemoterápia céljaként. Fontos, hogy a kemoterápiában nem csak a remisszió jelenti a kezelés végső hasznát. A szerzők összefoglalják a palliatív kemoterápia szerepét és lehetőségeit egyes daganatfélések esetén.

## PALLIATIVE CHEMOTHERAPY OF SOLID TUMORS

Palliative chemotherapy, as defined, is a cytotoxic treatment where the expected result is not sufficient enough to cure the patient but it could relieve the cancer related symptoms. In other words, it is such a treatment where the chance of symptomatic improvement means an overall advantage to the patient compared to the possible disadvantages of toxicity. In the 70s and 80s, only the objective response rate, relapse free interval, and overall survival rates were selected as endpoints when the activity of anticancer agents were investigated. In these studies it was observed that a considerable amount of patient showed significant symptomatic improvement even though the treatment was ineffective according to the measured endpoints. Today, the measurement of quality of life is one of the standard endpoint of such studies. Moreover, quality of life is considered as the most important independent factor when palliative chemotherapy is initiated. It should be noted that remission is not the only and final benefit of chemotherapy. The role and options of palliative chemotherapy in certain tumors are discussed.

**palliatív kemoterápia, tumor, életminőség**

**palliative chemotherapy, tumor, quality of life**

dr. Telekes András (levelező szerző/correspondent), dr. Hegedűs Márta: Országos Onkológiai Intézet, III. Belgyógyászati Ambulancia/National Institute of Oncology Outpatient Department III.; 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. E-mail: telekes@oncol.hu

Érkezett: 2003. április 16. Elfogadva: 2003. június 3.

Az onkológia több szempontból is különleges helyet foglal el a medicinán belül. Ennek egyik oka a rosszindulatú daganatok biológiai viselkedése. Mivel a malignus daganatok, valamint metasztázisai nem tisztelik a szervhatárokat, a diagnosztika általában több lépcsőből áll, mert a primer daganat megállapításán túl a betegség kiterjedését is vizsgálni kell. A másik fontos tényező, hogy a kezelések nagy toxicitással járhatnak, a beteg számára önmagukban is veszélyt jelenthetnek. Végül a daganatos betegek többsége még ma is elkerülhetetlenül ebben a betegségben hal meg. Talán a rosszindulatú betegségek, illetve a terápia fenti tulajdonságai eredményezték, hogy az onkológia a medicina egyik leginnovatívabb specialitásává

vált. Az onkológiai kutatások alapozták meg a kontrollált klinikai vizsgálatokat. Elsőként az onkológiában alkalmaztak citokinkezeléseket, génterápiát, mérték az életminőséget, illetve a kezelések magas költsége és sokszor „szerény” eredményei alapozták meg a farmakoeconómiát is.

A palliatív kemoterápia definíció szerint olyan kezelést jelent, ahol a várható eredmény nem elégséges ahhoz, hogy gyógyulást eredményezzen a beteg számára, de csökkentheti a daganat okozta tüneteket. Olyan kezelés, ahol a tüneti javulás esélye nagyobb előnyt jelent a beteg számára, mint amennyi hátránnyal a várható toxicitás jár. E definíció határain belül azonban eltérő nézetek léteznek. Egyesek minden

olyan kemoterápiás kezelést, amely nem jár a beteg teljes gyógyulásával – függetlenül attól, hogy a kezelés objektív választ eredményez-e, túlélési előnyt jelent-e a beteg számára vagy sem –, palliatív kemoterápiának tekintenek. A kemoterápia eredményének egyik mércéje a beteg túlélésének növekedése, ezért a túlélési előnyt nem okozó kemoterápiás kezelések megítélése még mindig nem egyértelmű. Azonban egyre nagyobb hangsúlyt kapott a kezelések életminőséget fokozó hatékonysága, ezáltal a palliatív kemoterápia szerepe is felértékelődött.

A hetvenes-nyolcvanas években a citosztatikumok értékelésekor még csak az objektív válasz arányát, a betegségmentes, illetve teljes túlélést választották a vizsgálatok végpontjainak. E vizsgálatok során észlelték, hogy a betegek számottevő része jelentős tüneti javulást mutatott, annak ellenére, hogy a fenti végpontok mérése szerint a kezelést „hatástalannak” találták. Ebben az időben a tünetek enyhítését szolgáló „palliatív” kemoterápiát önellentmondásos fogalomnak tekintették. 1990-ben még úgy vélték, hogy a palliatív kemoterápia hatékonyságának megítélésére olyan faktorokat kell összehasonlítani, amelyek inherens módon összehasonlíthatatlanok, és olyan faktorokat kell mérni, amelyek inherens módon mérhetetlenek (1). Ez a fel fogás az utóbbi években megváltozott (2). A palliatív kemoterápia létjogosultságának igazolására egyre több gondot fordítottak az életminőség mérésére, illetve ennek metodológiai problémáira. Az életminőség komplex jelenség, koncepcionálisan magába foglalja az élet fizikális, biológiai, pszichológiai, emocionális, kognitív, szociális és ökonómiai aspektusait (3). Ma már a kezelésekre hatékonyságát mérő vizsgálatok standard végpontjai között az életminőség mérése is szerepel (4). Mi több, az orvosok az életminőséget tekintik a legfontosabb független tényezőnek a palliatív kemoterápia céljaként (5). A gyógyíthatatlan daganatos betegek könnyebben elfogadják a felajánlott palliatív kemoterápiás kezelést, ha biztosítják őket arról, hogy más, velük hasonló állapotban lévő beteg életminősége javult a tervezett kezeléstől (6). Egy vizsgálatban a tüdődaganatos betegek kemoterápiával kapcsolatos attitűdjét elemezve arra az eredményre jutottak, hogy amikor a betegek a palliatív kemoterápia vagy a palliatív ellátás között választanak, az elsődleges szempont nem a túlélés meghosszabbítása, hanem a tünetek enyhülése (7). Mind a kuratív, mind az objektív választ eredményező, mind a palliatív, mind a sikertelen kemoterápia csak a kezelés eredményének ismeretében használható terápiás kategóriák. Jelenleg a világon sehol nem állnak rendelkezésre olyan módszerek, amelyekkel előre megállapítható lenne, hogy melyik beteg milyen mértékben reagál egy adott onkológiai kezelésre. A kuratív eredmény paradox módon csak a beteg halála után állapítható meg (azaz a beteg tumormentes állapotban, nem a daganatos betegséggel összefüggő ok miatt halt meg, a kezelést követő „hosszú” idő eltelté után). Más vélemények szerint a palliatív kemoterápiát a sikertelen kezeléstől az különbözteti meg, hogy az előbbi esetben a tünetek – vagy legalább a tünetek egy része – javul a kezelés ha-

tására. A sikertelen kezelés sem objektív, sem szubjektív javulást nem eredményez. Az objektív választ eredményező és az utóbbi értelemben vett palliatív kemoterápia között a határvonal már nem ilyen éles, mivel sok esetben az objektív válasz elérése nem eredményezi a túlélés megnövekedését, viszont fokozza a tüneti javulást, azaz a palliáció mértékét. Másrészt, a sokszor csak néhány hetes túlélési előnyt inkább tekinthető palliációnak, mint „tényleges terápiás eredménynek”. Az egységes terminológia hiánya miatt a közlemények is különböző értelemben használják a palliatív kemoterápia fogalmát, így lehetséges, hogy palliatív kezelés kapcsán megnövekedett túlélésről beszélnek. Fontos megérteni, hogy egy adott daganat esetén a betegség stádiumának figyelembevételével, illetve az adott esetben elérhető terápiás eredmények statisztikai adatainak ismeretében előre csak a kezelés „szándéka” állapítható meg, nevezetesen, hogy a kezeléstől az adott beteg esetén gyógyulást, fokozott túlélést vagy „csak” palliációt remélünk-e.

A palliatív kemoterápia indikálásakor alapvető az alábbi szempontok mérlegelése: Vannak-e a betegnek tünetei? Az adott daganat esetén mennyi a valószínűsége a tünetek enyhülésének? A brachialis plexopathia korai tüneteinek megjelenésekor indított palliatív célzatú kemoterápia emlőrákban megelőzheti az irreverzibilis neurológiai károsodás kialakulását. Ha a beteg tünetmentes, a kezeléssel a metasztatikus betegség valamely várható tünete megelőzhető-e, kivédhető-e? Tünetmentes betegnél a tüdőáttek gyors progressziója például a palliatív kemoterápia indításának oka lehet, mert megelőzheti vagy késleltetheti a dyspnoe kialakulását. Vigyázni kell azonban, hogy a palliatív kemoterápia eredménye ne az legyen, hogy a betegség tüneteit a kezelés mellékhatásaival „helyettesítjük”. Fontos, hogy a kezelés toxicitása nem haladhatja meg a beteg már meglévő tüneteit. Alapvető, hogy a tünetek enyhítésétől vezérelve ne okozzunk a betegnek olyan új tünetet, ami a már meglévőnél nagyobb gondot okoz a betegnek (például anorexia „enyhítése” alopeciával!). Ezért minden esetben szükséges a megfelelő kommunikáció – a kemoterápiás kezelés várható mellékhatásainak részletes ismertetése stb. –, a palliatív kemoterápiában részesülő beteg életminőségének, tüneteinek folyamatos ellenőrzése.

Nagyon nehéz kérdés, hogy a palliatív kemoterápia tényét hogyan kommunikáljuk a beteggel, anélkül, hogy irreális reményt keltenénk, vagy ami még rosszabb: megfosztanánk a gyógyulásába vetett hittől. A beteg számára mindig ki kell hangsúlyozni, hogy a tünetek javulása nagy valószínűséggel előre várható, de a tumorra kifejtett hatása csak utólag derül ki. Ezért a kezelés célja a tünetek enyhítése vagy kialakulásának megelőzése, de ez nem zárja ki a daganat esetleges megkisebbedését vagy az életkilátás növekedését. A tá-

---

A palliatív kemoterápia olyan kezelést jelent, ahol a várható eredmény nem elégséges a gyógyuláshoz, de csökkentheti a daganat okozta tüneteket.

---

jékoztatás „mélységét” a beteg információigényéhez és intellektusához kell igazítani. Mindig bátorítani kell, hogy a kezeléssel kapcsolatos kérdéseit tegye fel a megbeszélés során. A kommunikáció fontosságára utal az a tény, hogy az onkológusok annál kevésbé hajlanak a palliatív kemoterápiára, minél kevésbé fejezi ki a beteg erre vonatkozó igényét (8). Célszerű, ha a tájékoztatáson családtag vagy közeli barát is jelen van, mert segíthet a betegnek a kapott információk megértésében, feldolgozásában, mivel van kivel megbeszélnie a hallottakat. Sok beteg számára hasznos, ha más orvossal vagy sorstársaival kommunikálhat betegségéről. A beteget biztatni kell erre, sőt, segítséget kell nyújtani hozzá, például a betegklubokról adott tájékoztatás, onkopszichológus elérhetőségének biztosítása, a kezeléssel kapcsolatos „második vélemény” beszerzése stb. formájában. Végül, de nem utolsósorban a beteget mindig tájékoztatni kell a jogairól, mert ezek ismerete csökkentheti a beteg kiszolgáltatottságának érzetét. Az a beteg aki jogai ismeretében együttműködik a kezelése érdekében, egyenrangú partner az orvossal, és nem passzív elszenvetője a kezeléseknél!

A beteg számára mindig hangsúlyozni kell, hogy a tünetek javulása nagy valószínűséggel előre várható, de a tumorra kifejtett hatás csak utólag derül ki.

Különbséget kell tegyünk a palliatív terápia és a palliatív ellátás között. Mindkét esetben a tünetek enyhítése, azaz az életminőség javítása a cél, de az előbbi esetben ezt onkoterápiával – kemoterápiával és/vagy hormonkezeléssel, sugárkezeléssel stb. –, az utóbbi esetben nem onkológiai kezelése alkalmazásával próbálják elérni. Sajnálatos módon a szakirodalomban csak egy-egy tumortípus esetén hasonlították össze a palliatív terápiát a palliatív ellátással (best supportive care), hogy a két eljárás hatékonyságát megítéljék. Sok ilyen esetben azonban nem a tünetek enyhítését hasonlították össze, hanem a túléléseket. Alapvetően le kell azonban szögezni, hogy ahol a palliatív kemoterápia és a palliatív ellátás azonos mértékben enyhíti a panaszokat – és a kemoterápia nem vezet tényleges túlélési előnyhöz –, mindig az utóbbit kell alkalmazni. Jelen közleményben nem foglalkozunk a lehetséges egyéb onkológiai palliatív terápiás lehetőségekkel – például sugárterápia, sebészeti palliáció, hormonterápia –, sem a daganatos betegek palliatív ellátásával, mint például a hányáscsillapítás, a fájdalomcsillapítás, a cachexia keze-

lése stb. A területi kötöttségek miatt nem térhetünk ki valamennyi daganat palliatív kemoterápiájára, így a közlemény nem a teljesség igényével tárgyalja a témakört.

Fontos megérteni, hogy az onkoterápiában nem csak a remisszió jelenti a kezelés végső hasznát (9). Egy vizsgálatban metasztatikus emlőtumorban szenvedő betegek kemoterápiában részesültek, és a terápiás választ minden harmadik ciklus után ellenőrizték. Ezzel párhuzamosan a betegek jelezték fizikális tüneteiket és azok intenzitását. Az eredmények alapján a 117 ellenőrzés során a tumor tömegének csökkenését 29 esetben, míg a fizikális tünetek javulását 28 esetben észlelték. A 28 tüneti javulás azonban csak 10 esetben társult a tumor tömegének csökkenésével, azaz objektív válasszal (1. táblázat) (10).

Tizenöt esetben a tumortömeg nem változott, sőt, három esetben növekvő tumortömeghez társult a fizikális tünetek enyhülése. A vizsgálat során nem találtak korrelációt sem a tumor tömegének változása és a fizikális tünetek között ( $p > 0,05$ ), sem a tumor tömegének csökkenése és a fizikális tünetek csökkenése között ( $p > 0,05$ ).

Egy másik vizsgálatban ugyancsak metasztatikus emlőtumorban szenvedő betegeket vizsgáltak. Mind a háromszáz beteg esetén rögzítették a kezelés megkezdése előtt a tüneteket, majd kiválasztották a kilenc leggyakoribb fizikális tünetet (fájdalom, obstipáció, letargia, nehézlégzés, köhögés, hányinger, depresszió, anorexia, insomni). A kezelés során e tünetek változását a betegek által kitöltött életminőségtesztek, illetve a kórlap adatai alapján követték. Három tünetnél – fájdalom, nehézlégzés és depresszió – szignifikáns összefüggést találtak a tünetek változása és az objektív tumorválasz között. A köhögés és az insomni esetén nem észleltek ilyen korrelációt. A többi tünettől kapcsolatban ellentmondásos eredményeket kaptak: ha a kórlap adatait vették figyelembe (tehát az orvos „állapította meg” a tüneteket), az összefüggés szignifikáns volt, ha az életminőségtesztet vizsgálták (a beteg rögzítette a tüneteit) akkor nem, vagy fordítva. Az életminőségteszten alapuló eredményeket korrektebbnek tartjuk a kórlap feldolgozásán alapulóknál, mivel az életminőségteszt esetén a betegek közvetlen módon jelzik a tüneteiket; a 2. táblázatban ezeket mutatjuk be (11).

Fontos megérteni, hogy ebben a tanulmányban a szignifikáns eredmény azt jelenti, hogy a tünetek korrelációt mutattak a tumorméret-csökkenéssel. Más szóval, a komplett remissziót (CR) vagy parciais remissziót (PR) elérő betegeknél (a tumor eltűnt vagy csökkent) a tüneti javulás nagyobb, mint a stabil (a tumorméret nem változott) betegeké (SD), ez utóbbiaké pedig nagyobb, mint a progrediáló állapotú (a tumorméret növekedett) betegeké (PD). Ha azonban csak ezt az utolsó betegcsoportot nézzük, látható, hogy a betegek jelentős százaléka növekvő daganat esetén is tüneti javulást mutat, ennek mértéke a tünet természetétől függően 22,7% (fájdalom) és 54,6% (obstipáció) között változik. A javulás és a terápiás válasz kö-

## 1. TÁBLÁZAT

*A tumortömeg és a fizikális panaszok változása*

Fizikális panaszok	A tumortömeg			Összesen
	csökkent	nem változott	fokozódott	
Csökkentek	10	15	3	28
Nem változtak	15	32	12	59
Fokozódtak	4	23	3	30
Összesen	29	70	18	117

## 2. TÁBLÁZAT

A tünetek javulása a tumorválasz függvényében, az életminőséget az alapján

Tünet	CR+PR eset (%)	SD (%)	PD (%)	N	p-érték
Fájdalom	56 (73,7)	72 (63,2)	5 (22,7)	212	<0,01*
Obstipáció	35 (76,1)	31 (51,7)	6 (54,6)	117	0,027*
Letargia	30 (35,7)	38 (32,2)	6 (27,3)	224	0,428
Nehézlélegzés	35 (63,6)	45 (51,7)	5 (29,4)	159	0,016*
Köhögés	33 (68,8)	44 (67,7)	5 (38,5)	126	0,129
Anorexia	37 (82,2)	45 (62,5)	8 (42,1)	136	<0,01*
Depresszió	41 (64,1)	62 (63,9)	5 (27,8)	179	0,046*
Hányinger	30 (81,1)	45 (72,6)	5 (35,7)	113	<0,01*
Insomnia	38 (55,9)	55 (61,1)	4 (23,5)	175	0,170

CR: komplett remisszió, PR: parciális remisszió, SD: stabil betegség, PD: progresszív betegség, \*: szignifikáns, N: összes értékelt beteg

zötti összefüggés azonban nem minden tünetre vonatkozik.

Ezek az eredmények megerősíteni látszanak azt a klinikai tapasztalatot, hogy a kemoterápia hatása a daganatra és a tünetekre nem feltétlenül párhuzamos. Mindez arra utal, hogy önmagában az „objektív” tumorválasz mérése nem elégséges a kemoterápiás kezelések eredményének megítélésére, mivel a tumorválasz nem direkt jele a palliációnak. Mindezek miatt vezették be a gyógyszerek hatásági jóváhagyásához (az objektív válasz helyett) a klinikai hatékonyság fogalmát (12). A klinikai hatékonyság azt jelenti, hogy vagy a beteg túlélése növekszik, vagy a tünetek enyhülnek, vagy a betegség okozta tünetek a kezelés következtében később alakulnak ki.

A palliatív kemoterápia definíciójából következik, hogy a kezelés a lehető legkisebb toxicitás és a beteg legnagyobb kényelme mellett a maximális tüneti javulás elérésére törekszik. Éppen ezért a betegek életminőségének javítását szolgáló kemoterápiát a beteg által preferált módon kell a beteg szervezetébe juttatni. Egy vizsgálat során 103 inkurábilis daganatos beteget kérdeztek meg az orális és az intravénás kemoterápiával kapcsolatban. Az eredmények szerint 92 beteg az orális, 10 beteg az intravénás kemoterápiát részesítette előnyben, míg egy betegnek nem volt preferenciája. Ugyanezen betegek 70%-ban lemondanának az általuk preferált kezeléstről, ha az alacsonyabb válaszrátát eredményezne, illetve 74%-ban, ha az rövidebb válaszidőhöz vezetne (13). Ezek az adatok azt sugallják, hogy a betegek a palliatív kemoterápiától sokszor irreális eredményt várnak. Egy másik közlemény is ezt látszik igazolni, nevezetesen inkurábilis ovariumtumoros betegek 65%-a életmehosszabbodást, 42%-a gyógyulást várt a palliatív kemoterápiától (14). Az életminőség szempontjából fontos szerepet játszik a kezelése helyszíne is, nevezetesen egy vizsgálat szerint a betegek otthonában adott palliatív kemoterápia jobb életminőséget eredményezett, mint a kórházban kapott kezelés (15). Ez utóbbi tény is felhívja a figyelmet arra, hogy mennyire fontos feladat az otthoni ápolás és kezelés lehetőségének megteremtése.

## Emlődaganatok

A metasztatikus emlődaganatok esetén az onkológiai kezelés célja a legtöbb esetben a palliáció, mivel a betegeknek csak körülbelül 5%-a ér el öt évet meghaladó tartós betegségmentes időszakot, a medián túlélés 18–24 hónap. Külön kiemeli a palliatív kezeléseket fontosságát, hogy a terápia eredményeként a betegek jelentős része akár éveket is élhet mint daganatos beteg, és az ismétlődő relapszusok adott esetben újabb és újabb palliatív kemoterápiához (hormonterápiához) vezetnek.

Fontos kérdés, hogy az eredmények maximalizálása érdekében a palliatív kemoterápiát hogyan, milyen hosszan – azaz hány ciklusban – célszerű adni. Egy ausztráliai vizsgálat a kutatók várakozása ellenére azt igazolta, hogy a folyamatosan adott kemoterápia a betegek jobb életminőségét eredményezte, mint ugyanannak a kezelésnek az intermittáló adása, annak ellenére, hogy a tartósan kezelt betegek esetén a hányás, hányinger fokozottabban jelentkezett (16). Egy metaanalízis négy olyan vizsgálat adatait elemezte, ahol eltérő időtartamú kemoterápiás kezeléseket hasonlították össze. Az összesen 766 beteg kezelési eredményeinek analízise azt mutatta, hogy a hosszabb ideig tartó kezelés túlélési előnyt jelent a betegek számára ( $p=0,01$ ). A hosszabb időtartamú palliatív kemoterápiában részesülő betegek medián túlélése 23%-kal (95%-os konfidenciaintervallum 9%–38%) bizonyult hosszabbnak, mint a rövidebb kezelést kapó betegeké (17). Egy vizsgálatban előrehaladott emlőrákos betegek docetaxel-gemcitabin palliatív kemoterápiában részesültek. Ha a betegek első vonalú kezelésként kapták a kombinációt, az objektív klinikai válasz 60,5% volt (95%-os konfidenciaintervallum 43,4–75,9%). Négy betegnél (10,5%) komplett remissziót, 19 betegnél (50%) parciális remissziót értek el, kilenc betegnél (24%) a betegség stabilizálódott és mindössze öt beteg (13%) állapota romlott. Ha a betegek másodvonálú kezelést kaptak, az objektív válasz (parciális remisszió) 14 beteg közül hatnál (43%) következett be, öt beteg állapota stabilizálódott, és három beteg állapota a kezelés ellenére romlott. A progresszióig eltelt medián idő az első vonalú kezelés esetén 8,5 hónap, másodvonálú kezelésnél 6,6 hónap volt (18). Egy másik közleményben a docetaxel-vinorelbín kombináció hatékonyságát vizsgálták áttétes emlődaganatban. Negyvenkét beteg első vonalú, 15 beteg másodvonálú kezelésben részesült. Az objektív klinikai válasz 64,3% (95%-os konfidenciaintervallum 48,1–78,4%), 18 hó-

A palliatív terápia onkoterápia alkalmazásával, a palliatív ellátás pedig nem onkológiai terápiával javítja az életminőséget.

napos medián követés után a túlélés 65% volt. Az első vonalú kezelésben részesülők között nyolc beteg (19%) komplett remisszióba került, 19 betegnél (45%) parciális remissziót értek el, 11 beteg (26,2%) állapota stabilizálódott, míg négy beteg (9,5%) állapota romlott. A másodvonálú kezelés során nyolc beteg (53,3%) ért el objektív választ (parciális remisszió), négy beteg állapota stabilizálódott, míg három beteg állapota romlott. A progresszióig eltelt medián idő az első vonalú, illetve másodvonálú kezelés esetén 12 és 9,8 hónap volt (19). Háromhetente adott epirubicin-docetaxel előrehaladott kór állapotú betegek esetén 58% objektív választ eredményezett (38 betegből 22 reagált) (20). Többszörösen előkezelt, nem szelektált betegpopulációban (825 beteg) a docetaxel monoterápia 22,9% (95%-os konfidenciaintervallum 20,2–26,2%) objektív választ és 9,8 hónap medián túlélést eredményezett (21). Egy közleményben a docetaxel és a paclitaxel hatékonyságát vizsgálták a metasztatikus emlőrák kezelésében. Mindkét csoportban 43 beteg volt, akiket az azonos számú előkezelések alapján állítottak „párba” (matched pair design). A tumorkontrollt az objektív tumorválasz [a daganat megkisebbedik (parciális remisszió) vagy eltűnik (komplett remisszió)], illetve hat hónavnál hosszabb ideig nem rosszabbodó állapot (stabil betegség) arányával mérték. A tumorkontroll a docetaxel, illetve paclitaxel esetén 67% és 44% volt ( $p=0,001$ ). A kezelés alatti progresszió a docetaxel és paclitaxel esetén 28% és 53% ( $p<0,001$ ), a medián progressziómentes túlélés hét, illetve öt hónap ( $p=0,123$ ), valamint a medián teljes túlélés 12, illetve 11 hónap ( $p=0,211$ ) volt. A Kaplan–Meier-módszerrel becsült egyéves, illetve kétéves túlélés a docetaxel és paclitaxel esetén 74% versus 62%, illetve 50% versus 26% volt (22). A fentiekből következően metasztatikus emlőrákban ma már nem csak a palliáció lehet a cél, hiszen a betegek bizonyos százaléka komplett remisszióba kerül, ezen betegek egy része pedig tartós betegségmentes túlélővé válik. Ez az eredmény azonban csak a nagy hatékonyságú gyógyszerek első vonalban adott kombinációitól várható. Mindezek ismeretében megkérdőjelezhető az a szabályozás, hogy ezek a kezelések Magyarországon többnyire csak második vonalban adhatók, amikor komplett remisszió már nemigen érhető el.

Áttétes emlőrák palliatív kemoterápiájára számos új gyógyszer monoterápiában is alkalmazható, mint például docetaxel, paclitaxel, vinorelbin, liposzómás anthracyclinek, losoxantron, gemcitabin, capecitabin, raltitrexed, edatrexate, topoizomeráz-I gátlók (23). Ezek a hatékonyság tekintetében sok esetben felülmúlják, a mellékhatások vonatkozásában viszont elmaradnak a korábban standard kezelésként alkalmazott anthracyclinektől. Az emlőrák sokféle kezelésre reagál, éppen ezért az újabb és újabb gyógyszerek állandóan befolyásolják a terápiás stratégiákat, így a palliatív kemoterápiát is. Ezért célszerű, ha az emlőrák kezelését mindennapi rutinnal rendelkező, az új adatokat is ismerő onkológusok végzik.

## A gastrointestinalis rendszer daganatai

Az életkor előrehaladásával fokozódik a gastrointestinalis daganatok incidenciája. Egy amerikai felmérés szerint a colorectalis daganatok előfordulási aránya 1000 lakosra számítva a 65–69 éves korcsoportban 1,59, míg a 85 évnél idősebbek között 3,87 (24). Az idősök esetében a citotoxikus terápia önmagában is problémát jelenthet, ezért külön vizsgálták az adjuváns vagy palliatív kemoterápia eredményeit és mellékhatásait. Előrehaladott colorectalis daganat miatt 844, első választású kemoterápiában, illetve 543, adjuváns kezelésben részesülő beteg adatait elemezték (25). Az összesen 1387 betegből 310 volt 70 éves vagy idősebb (közülük 117 beteg 75 éves vagy idősebb volt). A 70 éves vagy idősebb betegek kezelési eredményeit hasonlították össze a 70 évnél fiatalabb betegekével. Az összes vagy a súlyos toxicitás [CTC (Common Toxicity Criteria) III, IV] tekintetében nem találtak különbséget a két csoport között, egy kivételtől eltekintve, nevezetesen az adjuváns 5-fluorouracil+leucovorin kezelés során súlyos mucositis gyakrabban fordult elő az idős betegek között. Hasonlóképpen, nem volt különbség a két csoport között a palliatív kemoterápia eredményében. Az objektív tumorválasz a fiatalabb és idősebb betegcsoportban 29% és 24% volt ( $p=0,19$ ), medián relapszusmentes túlélés 168 nap és 164 nap, míg az egyéves túlélés 48% és 44% volt. Nem mutatkozott különbség a két csoport között a hospitalizáció idejében sem. Ezt az eredményt megerősíti egy metaanalízis is, ahol 13 randomizált vizsgálat (összesen 1365 beteg) adatait elemezték. Valamennyi vizsgálatban előrehaladott állapotú colorectalis daganatos betegek palliatív kemoterápiás kezelését, illetve palliatív ellátását hasonlították össze. A palliatív kemoterápia 35%-kal csökkentette a halálozás kockázatát (95%-os konfidenciaintervallum 24–44%). Mind hat, mind 12 hónap elteltével a palliatív kemoterápia 16%-kal növelte a túlélést, illetve a medián túlélés 3,7 hónappal nagyobb volt a kemoterápiás csoportban (11,7 hónap a kemoterápia esetén, 8,0 hónap palliatív ellátás esetén). Végül a kemoterápia hatékonysága nem változott a beteg életkorától függően (26). Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy az idős betegek számára is biztosítani kell mind az adjuváns, mind a palliatív kemoterápiás kezelés lehetőségét, mivel az idős betegek ugyanannyit profitálnak e kezelésekből, mint a fiatalabbak. Más szóval, a kezelésekről szakmai indokok, és nem a beteg életkora alapján kell döntenet!

A gastrointestinalis daganatok esetén a diagnózis korrelál legjobban a túléléssel, de a fizikai status, illetve testsúlyvesztés független prognosztikai faktor (27). Ezért a palliatív kemoterápiát mindig el kell indítani, ha a beteg állapota ezt lehetővé teszi (megfelelő fizikai állapot, laborleletek). A gyengeség, a nutricionális problémák nehezítik a kezelést, fokozzák annak kockázatát, de nem zárják ki az objektív tumorválaszt. Mivel az objektív vagy szubjektív választ elérő betegek tovább élnek, rossz állapotú beteg esetén a potenciális előnyök

és az ismert kockázati faktorok mérlegelése után a beteggel közös döntést kell hozni.

Hosszú időn keresztül a colorectalis daganatok mind adjuváns, mind palliatív kemoterápiája 5-fluorouracil (5FU) ( $\pm$  biomodulátor) kezelést jelentett. A különböző 5FU-protokollok az eredmények szempontjából azonos értékűeknek tekinthetők, bár a toxicitási profil eltérő lehet a sémától függően. Ma már az új gyógyszerek, nevezetesen az irinotecan, a capecitabin, az UFT, az oxaliplatin és a raltitrexed, illetve ezek kombinációja is rendelkezésre áll (28–30). Egy vizsgálatban az előrehaladott állapotú betegek, akiknél az 5FU-kezelés nem bizonyult hatékonynak, irinotecant és palliatív ellátást, vagy csak palliatív ellátást kaptak. Az irinotecan-csoportban az egyéves túlélés 36,2% volt, a palliatív kemoterápiában nem részesülő csoportban ugyanez 13,8%-nak bizonyult ( $p=0,0001$ ), a medián túlélés a kemoterápia esetén két hónappal hosszabb volt. Fontos, hogy az irinotecan-csoport eredménye mind az életminőség ( $p<0,001$ ), mind a fájdalom ( $p=0,008$ ), mind az étvágy ( $p=0,002$ ) tekintetében is jobbnak bizonyult (31).

Tizenöt évvel ezelőtt pancreastumor esetén a medián túlélés 5-7 hónap, távoli áttét esetén átlag három hónap volt (32). Ez manapság 6-10 hónap, metasztázis esetén 3-6 hónap, ami arra utal, hogy az új kemoterápiás szerek sem eredményeznek klinikai szempontból lényeges túlélési előnyt az 5FU-kezelésekhez képest. A diagnózis felállításakor csak a betegek körülbelül 20%-a reszekábilis. A sikeresen reszekált betegek esetén az öt éves túlélés kevesebb, mint 2% (33). A pancreastumor palliatív kemoterápiás kezelésére jelenleg a gemcitabin ajánlott, mivel metasztatikus esetekben (126 kemoterápia-naiv betegnél) az 5FU-nál magasabb objektív tumorválaszt (5,4% versus 0%), hosszabb medián- (5,7 hónap versus 4,4 hónap) és nagyobb egyéves (18% versus 2%) túlélést eredményez. A klinikai haszon, ami definíció szerint a felsorolt három paraméter – fájdalom, fizikális status, testsúlycsökkenés – egyikének javulása a többi romlása nélkül, a gemcitabin, illetve 5FU esetén 23,8%, illetve 4,8% volt (34).

A gyomorrák paradoxonja abban rejlik, hogy bár a legtöbb beteg belehal a betegségbe, a daganatot mégis kemoterápia-érzékenynek tartják, mivel az egyes citosztatikumok monoterápiában 20% körüli objektív tumorválaszt eredményeznek (doxorubicin 23%, cisplatin 19%, 5FU 23%, mitomycin C 31%) (35–38). A kombinációk kifejezetten magas objektív tumorválaszhoz vezetnek, nevezetesen a FAMTX (methotrexat-5FU-doxorubicin-folsav) 33% (39), az ELF (etoposid-folsav-5FU) 50% (40). Mindebből következik, hogy a gastrointestinalis daganatok közül a gyomorrák esetében várható a palliatív kemoterápiától a legnagyobb (sajnos csak átmeneti) siker. Az életkor itt sem kizáró ok. Egy 86 éves nőbeteg esetén a metasztatikus gyomorcarcinoma egy évig tartó kemoterápiás kezelése (módosított FAM protokollal) 30 hónapig tartó komplett remissziót eredményezett (41)!

## Ovariumtumor

Az ovariumdaganat kemoterápia-érzékeny; platina alapú kemoterápiás kombinációkkal, első választású kezelésként 60%-80% objektív tumorválasz érhető el (42). A kemoszenzitivitást bizonyítja az a tény is, hogy azoknál a nőknél, akik az első platinatartalmú kezelést követően, hat hónap eltelte után visszaesnek, az ismételten alkalmazott platina alapú kemoterápiával 27–60% objektív tumorválasz érhető el, amihez közel egyéves medián túlélési idő társul (43–46). A palliatív kemoterápia tehát mindig mérlegelendő. Ha három ciklus kemoterápia után objektív vagy szubjektív válasz nem észlelhető, mérlegelendő a kezelés elhagyása vagy megváltoztatása. A platinaszármazékokon túl egyéb szerekkel is megkísérelhető a palliatív kemoterápia, mint például paclitaxel, docetaxel, ifosfamid, hexamethylmelamin, etoposid, 5FU+leucovorin (47).

## Cervixtumor

Cervixtumor esetén a kemoterápia mindig palliatív, ha a sebészeti beavatkozás vagy sugárkezelés után relapszus következik be, vagy ha a betegség a kezelés megkezdésekor IVb stádiumú. A cervixtumor mérsékelten kemoszenzitív, a tünetek enyhülése gyakoribb, mint az objektív tumorválasz. A palliatív kemoterápia mindig megkísérelhető a progresszív betegség tüneteinek – például fájdalom, alsó végtagi oedema – enyhítésére. Ifosfamid, bleomycin, cisplatin, methotrexat adása megkísérelhető (48).

## Tüdődaganatok

A kissejtes tüdődaganatok (SCLC) általában érzékenyek kemoterápiára, ennek ellenére viszonylag kevés beteg reagál a második vonalú kezelésre. Nem sok adat ismert azonban arról, hogy a kemoterápiás gyógyszerek „terápiás” és „palliatív” dózisaik különböznek-e egymástól. Egy vizsgálat éppen erre a kérdésre próbált választ adni. Háromszáz, korai és előrehaladott stádiumban lévő kissejtes tüdődaganatban szenvedő beteget randomizáltak, akik vagy rendszeres, heti háromszor alkalmazott kemoterápiás kezelésben részesültek, vagy „szükség szerint” kapták a kezelést. Ez utóbbit az jelentette, hogy a betegek akkor kaptak kemoterápiát, ha a tumor tüneteket okozott vagy radiológiai progressziót észleltek. A betegek rendszeresen feljegyezték a betegnaplóba napi aktivitásukat és abban észlelt problémáikat, általános „jóllétüket”, hangulatukat, illetve alvásukat vagy alvászavarukat. Az eredmények feldolgozása azt mutatta, hogy a „szükség szerint” adott kezelés esetén a betegek napi aktivitása több zavarral járt és általános „jóllétük” rosszabb volt, mint a rendszeres kezelésben részesülő betegeké, annak ellenére, hogy az utóbbiak több terápiás mellékhatást szenvedtek el. Mindez azt bizonyította, hogy a palliatív kemoterápia hatékonyabban enyhíti a betegség tüneteit, ha rendszeres

res kezelésben részesül a beteg (49). Az orális kemoterápiát a mellékhatások szempontjából gyakran enyhébbnek gondolják, mint a parenterális kezeléseket. Extenzív kissejtes tüdődaganatban az orális etoposid-kezelés ( $2 \times 50$  mg 10 napig, háromhetente) 60% feletti objektív tumorválaszt eredményez. Egy vizsgálatban 339 beteget randomizáltak, akiknél az orális etoposid-kezelést hasonlították a standard VAC – vincristin, doxorubicin, cyclophosphamid – kombinációs kezeléshez. A hematológiai toxicitás nagyobb, a túlélés szignifikánsan rövidebb volt az orális kezelésben részesülő csoportban (50).

A nem kissejtes tüdődaganat (NSCLC) a palliatív kemoterápia modellje lett, mivel a kezelések ritkán eredményeznek tartós túlélési előnyt. Ezzel együtt a platina alapú kombinációk a palliatív ellátással összehasonlítva átlagosan 10%-kal fokozzák az egyéves túlélést (51). Egy közleményben tíz olyan randomizált vizsgálat eredményét elemezték, ahol nem kissejtes tüdődaganatban valamilyen kemoterápiát hasonlítottak össze a palliatív ellátással. A kemoterápiával kezelték között a vizsgálatok közül kilencben javult az életminőség, nyolcban pedig a túlélés is (52). Egy randomizált vizsgálatban 100, inoperábilis, nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő beteg vagy mitomycin-ifosfamid-cisplatin (MIC) protokoll szerinti kemoterápiában, vagy egy alternatív palliatív ellátásban részesült. A betegek életminőségét – a tünetek változását, a kezelések mellékhatását – mérték. Az első, illetve második palliatív kemoterápiás kezelést követően 61%-ban, illetve 96%-ban észleltek jelentős szubjektív javulást a palliatív ellátásban részesülő csoporthoz képest. Ez arra utal, hogy két ciklus elegendőnek látszik a palliatív kemoterápiára megfelelően reagáló betegek kiválasztására (53). Egy másik vizsgálatban közepes dózisu platint tartalmazó kombinált kemoterápia tüneti javulást eredményező hatását írták le (54). A gemcitabin palliatív mono-kemoterápia ugyancsak hatékony (55). A gemcitabin-platina kezelés hatékonyabb, mint a platina önmagában (56). Egy másik közleményben 191 idősebb, előrehaladott kór állapotú, nem kissejtes tüdődaganatos beteget soroltak be véletlenszerűen vagy palliatív ellátással kombinált vinorelbin monoterápiára vagy csak palliatív ellátásra. A vinorelbin hatékonyabban enyhítette a tüdődaganat tüneteit, és statisztikailag szignifikáns, bár kismértékű túlélési előnyt is eredményezett (57). A docetaxel-kezelést összevetették a palliatív ellátással 204 olyan betegnél, akiknek betegsége progrediált a platina alapú, kombinált kemoterápia után. Mind a túlélés, mind az életminőség szignifikáns módon jobb volt a docetaxelcsoportban (58). Platinával előkezelt betegeknél a docetaxel szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezett, mint a vinorelbin vagy az ifosfamid (59). Ugyancsak hatékony a paclitaxel és az irinotecan is (60). Egy Kanadában végzett elemzés arra utal, hogy tüdődaganatos betegek esetén a kemoterápia hatékonyabban javítja az életminőséget, mint a sugárterápia vagy a palliatív ellátás (61). A jelenlegi adatok ismeretében nem képezheti vita tárgyát az előrehaladott állapotú nem kissejtes tüdődaganatos betegek palliatív kemoterápiájának jogsultsága (62).

## A központi idegrendszer daganatai

A központi idegrendszer daganatai speciális helyet foglalnak el a malignus tumorok között, mert nagyon ritkán adnak távoli áttétet. A központi idegrendszer esetén a malignitás helyileg agresszíven növekvő, környezetét infiltráló tumort jelent. A centrális idegrendszeri daganatok kezelésében a kemoterápia szerepe limitált, mivel a kemoterápiás szerek többsége nem tud megfelelő mennyiségben áthatolni a vér-agy gáton ahhoz, hogy elérje a terápiás hatáshoz szükséges koncentrációt. A felnőttek között a gliomák és a primeren a központi idegrendszerből induló lymphomák a leggyakoribbak. A gliomák kezelése, sajnos, még mindig csak palliatív célzatú. A központi idegrendszeri lymphomák incidenciája jelentősen fokozódott az utóbbi 20 évben, ezzel egyidejűleg a methotrexat alapú kemoterápiával figyelemre méltó sikereket értek el (63). Az oligodendrogliomák a felnőttkori agytumorok 1-2%-át teszik ki, kezelésük procarbazin-CCNU-vincristin (PCV) kombinált kemoterápia. Nincsen egységesen elfogadott palliatív kemoterápiás ajánlás, ha a beteg a PCV-kezelésre nem javul vagy relapsusba kerül. Egy vizsgálatban 15, rekurrens oligodendrogliomában szenvedő, antikonvulzív kezelésben részesülő beteget háromhetente irinotecan-kezelésben részesítettek. A terápia hatását a neuroradiológiai adatok alapján értékelték háromhetente. A betegek kezelése során csoportonként a dózist  $400 \text{ mg/m}^2$ -ről indulva  $700 \text{ mg/m}^2$ -ig emelték. Három beteg  $400 \text{ mg/m}^2$ , három beteg  $500 \text{ mg/m}^2$ , hat beteg  $600 \text{ mg/m}^2$ , három beteg  $700 \text{ mg/m}^2$  dózist kapott. A maximális tolerábilis dózist  $600 \text{ mg/m}^2$ -nek találták. A betegek a kezelést ambulánsan kapták, hospitalizációra nem szorultak, a kezeléssel összefüggő haláleset nem fordult elő. A medián ciklusszám 4 (2–12) volt, a mellékhatások elsősorban a csontvelőben – neutropenia, thrombopenia – és a gastrointestinalis rendszerben – abdominalis fájdalom, hasmenés, hányás-hányinger – jelentkeztek. Az eredmények két betegnél parciális remissziót, öt betegnél stabil állapotot, nyolc betegnél progresszív betegséget mutattak. A terápiás válasz időtartama összességében 1,5–9 (medián 3) hónap között változott. A parciális remissziót, illetve stabil állapotot mutatóknál ugyanez 4,5–9 (medián 6) hónap volt. A progressziómentes túlélés 6 és 12 hónapnál 33% és 0% volt. A teljes túlélés összességében 2–12 (medián 3) hónap volt, ugyanez a parciális remissziót, illetve stabil betegséget mutatóknál 6–12 (medián 7) hónap volt. Mindezek alapján a szerzők az irinotecan-kezelést elfogadható toxicitása miatt a „low grade” oligodendrogliomák palliatív kemoterápiájára alkalmasnak találták (64). Ezzel szemben a „high grade” gliomák (HGG) kemoterápiája nem ajánlott (II. szintű evidencia) (65). Klinikai vizsgálatok keretében azonban a rekurrens HGG kezelhető, elsősorban temozolomiddal, de irinotecannal, topotecannal és oxaliplattinnal is (66). A központi idegrendszer daganatainak palliatív kezelése során a citosztatikumokat más terápiás modalitásokkal együtt is alkalmazhatják. Egy esetleírásban paclitaxel [sugárérzékenyítő dózisban ( $275 \text{ mg}$ , iv. bolusban)] és frakcionált sztereotaxiás ra-

dioterápia együttes alkalmazása öt hónapon át tartó szignifikáns szimptomatikus és radiográfiás javulást eredményezett toxicitás nélkül a kemoterápiával előzetesen kezelt medulloblastomás betegnél (67).

Külön kell szólni a palliatív kemoterápia költségvetéséről. Vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az előrehaladott állapotú daganatos betegek palliatív kemoterápiája hatékony módja a tünetek enyhítésének és az ápolási költségek csökkentésének (68). Ez a megállapítás igaz mind előrehaladott állapotú prostatatumor (69), tüdő- (70), illetve colorectalis (71) daganat esetén. A palliatív kemoterápia költségei csökkenthetők, ha a beteg a kezelést ambulanter kapja (72).

## Összefoglalás

A palliatív kemoterápia az onkológiai kezelések szerves részét képezi; nem csak a beteg fizikális tünetei enyhíthetők vele, de csökkenthetők a beteg hospitalizációs

költségei is. A palliatív kemoterápia – toxicitása ellenére – javítja a betegek életminőségét! A palliatív kemoterápia hatékonysága nem függ a betegek életkorától, függhet viszont a kezelés időtartamától. Ezen adatok ismeretében elfogadhatatlan az a gyakorlat, hogy egyes különkeretes gyógyszerek alkalmazása életkorhoz kötött, és a beadható maximális ciklusszám is előre meghatározott. Ugyancsak elfogadhatatlan, hogy az idős daganatos betegek egy része – éppen életkora miatt – nem is részesül onkológiai konzíliumban a palliatív (vagy akár adjuváns) kemoterápia megítélésére, vagy ha igen, akkor nem a fizikai állapota vagy társbetegségei miatt, hanem életkorára hivatkozva nem részesül kezelésben. El kellene érni, hogy a XXI. században Magyarországon minden daganatos beteget lásson olyan, kemoterápiás kezeléseket jártas onkológus szakorvos, aki a kezeléseket a gyakorlatban végzi. Ahogy a sebészek között nincs helye annak, aki „könyvből tanult operálni”, a kemoterápiát csak elméletben művelők is veszélyt jelentenek a betegek számára.

## IRODALOM

- Rubens RD. Auditing palliative cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1990;26(10):1023-5.
- Archier VR, Billingham LJ, Cullen MH. Palliative chemotherapy: No longer a contradiction in terms. *The Oncologist* 1999;4:470-477.
- Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J Clin Oncol* 1994;12:608-16.
- McMillen Moinpour C, Feigl P, Metch B, et al. Quality of life endpoints in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:485-95.
- Gough IR, Dalgleish LI. What value is given to quality of life assessment by health professionals considering response to palliative chemotherapy for advanced cancer? *Cancer* 1991;68:220-25.
- Byrne M. Cancer chemotherapy and quality of life. *Br Med J* 1992;304:1523-4.
- Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Br Med J* 1998;317:771-5.
- Koedoot CG, de Haes JCJM, Heisterkamp SH, et al. Palliative chemotherapy or watchful waiting? A vignettes study among oncologists. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3658-64.
- Tannock IF. Treating the patient, not just the cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1534-5.
- Porzolt F. Correlation in change of tumor load and patient's complaints after chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Ann Hematol* 1992;65(Suppl.):A106.
- Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, Zee B, Day A. Palliative effect of chemotherapy: Objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2395-405.
- Pazdur R. Response rates, survival and chemotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1552-3.
- Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):110-115.
- Doyle C, Crump M, Pintilie M, Oza AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1266-74.
- Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 1992;35(12):1505-9.
- Coates A, Val Gebski M, Bishop JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987;317:1490-95.
- Stockler M, Wilcken N, Coates A. Chemotherapy for metastatic breast cancer – When is enough enough? *Eur J Cancer* 1997;33(13):2147-8.
- Kornek GV, Haider K, Kwasny W, et al. Treatment of advanced breast cancer with docetaxel and gemcitabine with and without human granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1051-6.
- Kornek GV, Ulrich-Pur H, Penz M, et al. Treatment of advanced breast cancer with vinorelbine and docetaxel with or without human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2001;19(3):621-37.
- Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, et al. Combined analysis of two phase II trials in patients with primary and advanced breast cancer with epidoxorubicin and docetaxel + granulocyte colony stimulating factor. *Anticancer Drugs* 2002;13(1):67-74.
- Bonnetere J, Spielman M, Guastalla JP, et al. Efficacy and safety of docetaxel (Taxotere) in heavily pretreated advanced breast cancer patients: the French compassionate use programme experience. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1431-9.
- Schneeweiss A, Lenz F, Beldermann F, et al. Taxane-based palliative chemotherapy for metastatic breast cancer: matched pair analysis to compare the efficacy and safety of docetaxel and paclitaxel. *Zentralbl Gynecol* 2001;123(9):520-28.
- Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: review of newer agents. *Oncologists* 1999;4(1):17-33.
- Cooper GS, Yuan Z, Landefeld CS, et al. A national population-based study of incidence of colorectal cancer and age: Implications for screening in older Americans. *Cancer* 1995;75:775-81.
- Popescu RA, Norman A, Ross PJ, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2412-8.
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systemic review and meta-analysis. *Br Med J* 2000;321:531-5.
- Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer Research* 2002;22:3661-8.
- Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl7):189-202.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2002;359:1555-63.
- Beretta GD, Pessi MA, Poletti P, et al. New drugs and combinations in the palliative treatment of colon and rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(6):595-600.

31. Cunningham D, Pryhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1999;352:1413-8.
32. Conolly MM, Dawson PJ, Michelassi F, et al. Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1987;206:366-73.
33. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. *Cancer* 1987;60:2284-303.
34. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
35. Ajani JA, Ota DM, Jackson DE. Current strategies in the management of locoregional and metastatic gastric carcinoma. *Cancer* 1991;67:260-65.
36. Macdonald JS. Chemotherapy of advanced disease. *Hematol Oncol* 1992;10:37-42.
37. Findlay M, Cunningham D. Chemotherapy of carcinoma of the stomach. *Cancer Treat Rev* 1993;19:29-44.
38. Wils J, Bleiberg H. Current status of chemotherapy for gastric cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:3-8.
39. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin – A step a head in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827-31.
40. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990;17(Suppl2):61-70.
41. Hagin GD, Jain A. Gastric cancer: Complete chemotherapy response in an elderly women: Current status of treatment. *Am J Gastroenterol* 1985;80:835-7.
42. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993;329:1550-59.
43. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-93.
44. Zanaboni F, Scarfone G, Presti M, et al. Salvage chemotherapy for ovarian cancer recurrence: Weekly cisplatin in combination with epirubicin or etoposide. *Gynecol Oncol* 1991;43:24-8.
45. Van der Burg MEL, Hoff AM, van Lent M, et al. Carboplatin and cyclophosphamide salvage therapy for ovarian cancer patients relapsing after cisplatin combination therapy. *Eur J Cancer* 1991;27:248-50.
46. Lorusso V, Catino A, Leone B, et al. Carboplatin plus ifosfamide as salvage therapy of epithelial ovarian cancer: A pilot study. *J Clin Oncol* 1993;11:1952-6.
47. Markman M. The use of chemotherapy as palliative treatment for patients with advanced ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1995;22(2)Suppl3:25-9.
48. Rubens RD, Towilson KE, Ramirez AJ, et al. Appropriate chemotherapy for palliating advanced cancer. *Br Med J* 1992;304:35-40.
49. Earl HM, Rudd RM, Spiro S, et al. A randomised trial of planned versus as required chemotherapy in small cell lung cancer: a CRC trial. *Br J Cancer* 1991;64:566-72.
50. Medical Research Working Party. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 1996;348:563-6.
51. Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.
52. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? *Lung Cancer* 2001;32:213-26.
53. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94.
54. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, et al. Symptom relief with MVP (mitomycin, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced cancer. *Br J Cancer* 1995;71:366-70.
55. Thatcher N, Hopwood P, Anderson H. Improving quality of life in patients with non-small cell lung cancer: research experience with gemcitabine. *Eur J Cancer* 1997;Suppl1:S8-S13.
56. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):122-30.
57. The elderly lung cancer vinorelbine Italian study group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
58. Sheperd F, Dancy J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
59. Fossella FV, DeVore R, Kerr R, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.
60. Malayeri R, Pirker R, Huber H. New drugs in the palliative chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Onkologie* 2001;24:416-21.
61. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, et al. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomised trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1301-9.
62. Klastersky J, Paesmans M. Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small cell lung cancer: review of literature results. *Lung Cancer* 2001;34(Suppl4):S95-S101.
63. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003;361(9354):323-31.
64. Chamberlain MC. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent oligodendrogliomas. *J Neurooncol* 2002;59(2):157-63.
65. Gupta T, Sarin R. Poor-prognosis high-grade gliomas: evolving an evidence-based standard of care. *Lancet Oncol* 2002;3(9):557-64.
66. Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S. New drugs in recurrent high grade gliomas. *Anticancer Res* 2000;20(3B):1913-20.
67. Gannett DE, Hill D, Hamilton AJ, et al. Paclitaxel as a radiosensitizer combined with fractionated stereotaxic radiotherapy in the treatment of recurrent medulloblastoma. *Am J Clin Oncol* 1997;20(3):233-6.
68. Mattson W, Gynning I, Carlsson B, et al. Cancer chemotherapy in advanced malignant disease. A cost benefit analysis. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1979;18(6):509-520.
69. Bloomfield DJ, Krahn DE, Neogi T, et al. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1998;16:2272-9.
70. Coukell AJ, Noble S, Foulds D. Vinorelbine in advanced non-small cell cancer. A pharmacoeconomic review. *Pharmacoeconomics* 1999;15:405-17.
71. Cunningham D, Falk S, Jackson D. Irinotecan and infusional 5-fluorouracil as first line treatment of metastatic colorectal cancer: improved survival and cost-effective compared with infusional 5-FU. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:981A.
72. Doyle C, Stockler M, Pintilie M, et al. Resource implications of palliative chemotherapy for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1000-7.