




METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ORAL VİNORELBINİN ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİDE ETKİNLİK VE TOKSİSİTE DEĞERLENDİRMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Efficacy and Toxicity Evaluation of Oral Vinorelbine in Third Line Treatment in Metastatic Non-Small
Cell Lung Cancer: A Single Center Experience

Lokman KORAL 

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp fakültesi, Medikal Onkoloji bilim Dalı, Çanakkale, TÜRKİYE.

Çalışma 2020 yılında "COVID-19 günlerinde onkolojide yenilikler sempozyumu"nda sözel bildiri olarak sunulmuştur

Retrospektif çalışmamız yerel etik kurul tarafından onaylandı ve uygulanan prosedürler Helsinki Deklarasyonu ile uyumluydu. (07.05.2020 tarih ve 24-07 nolu karar.)

Öz

Amaç: Bu çalışma, metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) üçüncü basamak tedavisinde oral vinorelbine etkinlik ve toksisitesini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Oral vinorelbine, metastatik KHDAK'li 20 hastaya, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gelişinceye kadar her üç haftada bir, birinci ve sekizinci günlerde uygulandı.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 64 (aralık 50-78) olup erkek baskın 9/1 idi. En yaygın iki tümör histolojisi skuamöz hücreli karsinom (%65) ve adenokarsinomdu (%30). Üç hastada parsiyel yanıt, beş hastada stabil hastalık görülürken diğerlerinde progresyon gelişmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım (mPSK) 2 ay (Güven Aralığı [GA] %95=1.3-2.6) ve medyan genel sağkalım (mGS) 8 aydı (%95 GA=0.1-17.5). Ortalama dört kür oral vinorelbine uygulandı. Hiçbir hastada 3/4. derece yan etki görülmedi. Birinci derece anemi hastaların yarısında ve birinci derece nötropeni %20'sinde görüldü. En yaygın hematolojik olmayan yan etkiler bitkinlik (%65), bulantı (%35), ve kabızlık (%25).

Sonuç: Şu anda üçüncü basamak tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Bulgularımız, oral vinorelbine, nispeten uzun vadeli bir hastalık stabilizasyonu sağlayan, kabul edilebilir toksisite ile önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastaz, akciğer kanseri, kemoterapi.

Abstract

Aim: This study aimed to evaluate the efficacy and toxicity of oral vinorelbine in the third-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and Methods: Oral vinorelbine was administered on days one and eight of every three weeks in 20 patients with metastatic non-small cell lung cancer until disease progression or development of unacceptable toxicity.

Results: The median age of the patients was 64 (range:50-78) with a male dominance of 9/1. The two most common tumor histologies were squamous cell carcinoma (65%) and adenocarcinoma (30%). Partial response was observed in three patients, while stable disease was seen in five patients, and progression developed in the others. The median progression-free survival (mPFS) was 2 months (95% confidence interval [CI]=1.3-2.6) and the median overall survival (mOS) was 8 months (95% CI=0.1-17.5). On average, four cycles of oral vinorelbine were applied. Grade 3/4 side effects were not seen in any patient. Grade one anemia was observed in half, and 20% had grade one neutropenia. The most common non-hematological side effects were fatigue (65%), nausea (35%), and constipation (25%).

Conclusion: Currently, there is no standard approach in third-line therapy. Our findings indicate that oral vinorelbine may be an important treatment option with acceptable toxicity, enabling a relatively long-term disease stabilization.

Keywords: Metastasis, lung cancer, chemotherapy.

GİRİŞ

Akciğer kanseri, çoğu gelişmiş ülkede kadınlar ve erkekler arasında kanser mortalitesinin önde gelen nedenidir¹. Ülkemizde erkeklerde en sık kadınlarda ise beşinci en sık görülen kanserdir ve vakaların

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Lokman KORAL

Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Barbaros mah. Prof. Dr. Sevim Buluç Sk. No:2,17110

Merkez/Çanakkale /TÜRKİYE

E-posta: lokmankoral@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 09.06.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 11.11.2020

yaklaşık %81'i ileri evrede (III-IV) kanser tanısı alır². KHDAK, akciğer kanseri vakalarının %80'ini oluşturur. Tanı sırasında gelişmiş ülkelerdeki vakaların çoğu ileri yaşlardadır ve eşlik eden hastalıkları mevcuttur. Daha önce tedavi almış hastalarda tedavi seçiminde hastaların performans durumları, komorbid hastalıkları, uygulanacak tedavilerin toksisiteyi göz önünde bulundurulmalıdır³.

Yarı sentetik bir vinka-alkaloid olan vinorelbinin, hem infüzyon hem de oral formülasyonu mevcuttur. Oral vinorelbin ile İntravenöz (i.v.) formülasyonun biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılmış ve 30mg/m² i.v. vinorelbinin 80mg/m² oral vinorelbine, benzer şekilde 25mg/m² i.v. vinorelbinin 60mg/m² oral vinorelbine karşılık geldiği saptanmıştır⁴⁻⁶.

İki veya daha fazla basamak kemoterapi alan hastalarda gerek performans durumu, gerek komorbidite ve organ fonksiyonları tedavi uygulanması açısından zorluklar oluşturmaktadır. Oral vinorelbin, özellikle platin türevleri içeren kombinasyon rejimlerinin bir parçası olarak kullanılan bir ajandır. Ancak tek ajanlı bir tedavi olarak da tedavide rol oynayabilir. Güvenlik profili elverişlidir ve uygulama yolu genellikle kemoterapi alan hastalar tarafından tercih edilir. Aynı zamanda i.v. vinorelbin ve diğer antineoplastik ajanlar ile kıyaslandığında oral vinorelbin maliyet açısından avantajlı bir ilaçtır⁴. Ülkemizde oral vinorelbinin üçüncü basamak tedavideki etkinliği ile ilgili yapılmış bir çalışma saptanmamıştır. Çalışmamızda oral vinorelbinin etkinlik ve toksisitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Hastane bilgi sisteminden ve hastaların arşiv dosyalarından aldığı tedavi, kür sayıları, toksisite ile ilişkili bilgiler, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri elde edilmiştir.

Çalışma grubu:

Onsekiz yaş üstü olması; KHDAK tanılı metastatik hasta olması; performansın (doğu kooperatif onkoloji grubuna göre [ECOG]) 0,1 veya 2 olması; daha önceden metastatik hastalığı nedeni ile iki basamak kemoterapi almış olması; daha önce oral veya parenteral vinorelbin almamış olması; hedefe yönelik tedavi veya immun tedavi için gerekli analizlerin doku yetersizliği ya da başka nedenlerle yapılamamış olması veya ilgili tedaviler için uygun olmaması; çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlenmiştir. Tedavi verilen hastaların en az bir kür oral vinorelbin kemoterapisi almış olması değerlendirmeye alınması için yeterli görüldü Performansı 3-4 olan hastalar, daha önce metastatik aşamada üç veya daha fazla basamak kemoterapi alan hastalar ve daha önce tirozin kinaz tedavisi veya immunoterapi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bütün hastalardan tedavi öncesi kemoterapi bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Retrospektif çalışmamız yerel etik kurul tarafından onaylandı ve uygulanan prosedürler Helsinki Deklarasyonu ile uyumluydu.

Çalışma Dizaynı ve Tedavi

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi onkoloji polikliniğinde Ekim-2015 ve Mayıs-2020 tarihleri arasında üçüncü basamak tedavi olarak oral vinorelbin alan, klinik sonuçları, dosya sistemi ve elektronik kayıt sisteminde düzenli tutulmuş metastatik KHDAK tanılı 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İnceleme retrospektif olarak yapılmış, mPSK, mGS, vinorelbin toksisiteyi değerlendirilmiştir. Toksisite, olumsuz olaylar için ortak terminoloji kriterleri, sürüm 5.0'a göre değerlendirildi.⁷

İlk doz birinci gün 25mg/m² intravenöz, sekizinci gün 60mg/m² oral olmak üzere 21 günde bir başlangıç tedavisi sonrası diğer kürlerde yine üç haftada bir, birinci ve sekizinci günlerde 60mg/m² oral vinorelbin olacak şekilde uygulandı. Hastaların her kür ilaç uygulama günlerinde hemogram, biyokimyasal parametreler (karaciğer, böbrek fonksiyonları, elektrolitler) toksisite değerlendirilmesi ve her üç kürde bir radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tedavi cevabı değerlendirmeleri yapıldı. Tedaviler hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürüldü.

İstatistik

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics software application (version 22.0: IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Sağ kalım Analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Hasta karakteristikleri

Çalışmaya 20 hasta dahil edildi. Hastaların karakteristik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortanca yaş 64 (50-78), erkek/kadın oranı 9/1 idi. Histolojik olarak, skuamöz hücreli karsinom (%65), adenokarsinom (%30) ve tiplendirme yapılamayan (%5) olarak saptandı. Hedefli ve immun tedavi uygunluğu için gerekli analizleri doku yetersizliği ya da başka nedenlerle yapılamadığından bilinmiyordu. ECOG performansı %70 hastada 1 ve %30 hastada 2 idi. Sigara içicilik oranı %95 ve hastaların tamamı metastatikti. Metastaz alanları şu şekildedir; akciğer (n=11), uzak lenf nodu (n=9), kemik (n=7), karaciğer (n=5), sürrenal (n=4) ve beyin (n=1).

Tablo 1. Hastaların karakteristikleri

Değişkenler		n	%
Yaş	Ortanca (minimum-maksimum)	64(50-78)	
Cinsiyet	Kadın	2	10
	Erkek	18	90
Sigara	Yok	1	5
	Var	19	95
Histoloji	Skuamöz hücreli	13	65
	Adenokarsinom	6	30
	Belirlenemeyen	1	5
ECOG* Performans Skoru	1	14	70
	2	6	30
Karaciğer metastazı		5	25
Kemik metastazı		7	35
Akciğer metastazı		11	55
Sürrenal metastazı		4	20
Beyin metastazı		1	5
Uzak lenf nodu metastazı		9	45
Kür sayısı	Ortanca (minimum-maksimum)	4 (1-16)	
Doz değişimi	Azaltma	3	15
	Erteleme	4	20
3. seri yanıt	Parsiyel	3	15
	Stabil	5	25
	Progrese	12	60
Son durum	Ölen	14	70
	Yaşayan	6	30

*ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

Tedavi ve yan etkiler

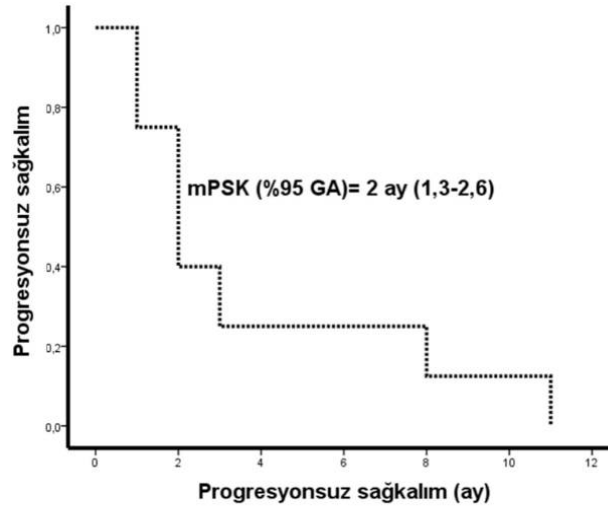
Vinorelbinin ilk dozu kür şemasının birinci gününde parenteral ve takip eden tedavilerinin tamamı oral olarak kapsüller çiğnemededen tok karnına uygulandı. Hastaların ortanca kür sayıları 4 olmuştur (Tablo-1). Yanıt durumlarına göre üç hastada parsiyel yanıt (%15), beş hastada stabil hastalık (%25) saptanmış ve diğer 12 hastada progresyon (%60) gelişmiştir. Çalışmada mPSK 2 ay (%95 GA=1.3-

2.6) (Şekil-1), mGS 8ay (%95 GA=0.1-17.5) (Şekil-2) saptanmıştır. Analiz aşamasında hastaların %70'i yaşamını yitirmişti. Üçüncü/dördüncü derece yan etki hiçbir hastada görülmedi. Hematolojik toksisite birinci derece düzeyinde görüldü. Birinci derece anemi hastaların yarısında ve birinci derece nötropeni %20'sinde görüldü. Tamamı 1/2. derece olan hematolojik olmayan en sık yan etkiler bitkinlik (%65), bulantı (%35) ve kabızlık (%25).(Tablo-2).

Tablo 2. Tedavi ilişkili yan etki ve dereceleri.

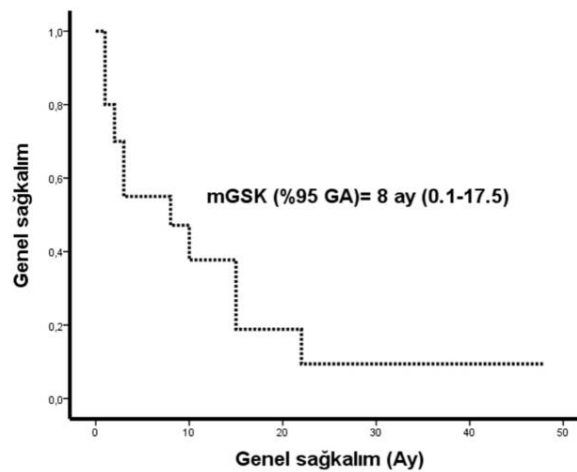
Yan etki	Derece	n	%
Bulantı	Yok	13	65
	Derece 1	6	30
	Derece 2	1	5
Kusma	Yok	17	85
	Derece 1	2	10
	Derece 2	1	5
İshal	Yok	19	95
	Derece 1	1	5
Kabızlık	Yok	15	75
	Derece 1	5	25
Bitkinlik	Yok	7	35
	Derece 1	7	35
	Derece 2	6	30
Anemi	Yok	10	50
	Derece 1	10	50
Nötropeni	Yok	16	80
	Derece 1	4	20

Şekil 1. Progresyonsuz sağkalım



mPSK: Medyan progresyonsuz sağkalım

Şekil 2. Genel sağkalım



mGSK: Medyan genel sağkalım

TARTIŞMA

Çalışmamızda iki basamak kemoterapi sonrasında hastalık ilerlemesi görülen hastalarda oral vinorelbinin etkinlik ve toksisitesi değerlendirildi. Literatürdeki çalışmalara benzer toksik etki profili ile sırasıyla, mPSK 2 ay (%95 GA:1.3-2.6), mGS 8 ay (%95 GA:0.1-17.5) saptanmıştır.

Oral vinorelbin çalışmalarında hasta popülasyonunun genelde standart kemoterapi tedavisini alamayacak performans veya komorbiditesi olan hastalardan oluştuğu görülmektedir. Bu hastalarda ilk hattan itibaren farklı dozlarda metronomik veya standart tedavi dozlarında oral vinorelbinin kullanıldığı görülmektedir.

KHDAK'de karboplatin ile kombine oral vinorelbinin adjuvant olarak kullanıldığı çalışmada tolerabilite ve güvenlik açısından uygun bir rejim olarak bulunmuştur⁸. En sık görülen hematolojik 3/4. derece yan etkiler, nötropeni (%25), lökopeni (%16), anemi (%8) ve hematolojik olmayan toksisiteler ise alopesi (%12), bulantı (%4), ishal (%4) şeklindeydi. Özellikle %25 oranında görülen 3/4. derece nötropenin kombinasyon ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda saptanan anemi sıklığına göre bu çalışmada bu kadar düşük oranda anemi görülmüş olması, hastaların tedaviyi adjuvant almış olması ve daha öncesinde kemik iliği rezervlerini etkileyecek tedavilere maruz kalmaması ile açıklanabilir. Oral vinorelbin radyoterapi ile eş zamanlı 70mg/m²'lik haftalık doz ile yapılan faz II çalışmada ikinci derece nötropeni %61, kabızlık %36, anemi ve bitkinlik %33 oranında saptanmıştır⁹. Bir diğer faz II çalışmada ise oral ve i.v. vinorelbin için mPSK (3.2 & 2.1 ay) ve mGS (9.3 & 7.9 ay) olarak bulunduğu görüldü¹⁰. Faz-II tek ajan oral vinorelbin ileri evre KHDAK, performansı 2 ve üzeri olan hastalarda progresyona kadar geçen medyan süre 4 ay ve mGS 8 ay saptanmış. Tedavinin genel olarak iyi tolere edildiği çalışmada gözlenen başlıca toksik etkiler bulantı (%48.1), kusma (%22.9), anemi (%43.2), yorgunluk (%32.6), lökopeni (%23.2) idi. Çalışmada istatistiksel olmamakla birlikte numerik olarak progresyonsuz sağkalımın nonskuamöz histolojide 4 & 3.5 ay daha iyi olduğu görülmektedir¹¹. Bu çalışmada hastaların %56'sının skuamöz ve %23'ünün adenokarsinom histolojisinde olduğu görülmekte ve çalışmamız ile histolojik tipler açısından benzerlik göstermektedir. Anemi çalışmamızla benzer ancak bulantı ve kusma daha yüksek oranlarda görülmüştür.

Oral vinorelbin tedavisinin birinci basamak ile ≥ 2 basamaklarda kullanımının toksiteleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ileri basamaklarda kullanımına karşın ilk basamak tedavide 1/2. derece bulantı ve anemi için istatistiki anlamlılık olmamakla birlikte daha fazla görülme eğilimi vardı. Çalışmada mPSK 2.6 ay ve mGS 7.2 ay olarak bulunmuştur¹². Yine 3 farklı basamakta vinorelbinin kullanımının değerlendirildiği çalışmada hastaların sadece %51'i 50mg/gün, %25'i 40mg/gün ve %24'ü 30mg/gün olmak üzere haftada üç gün kullanabilmiş. Üçüncü basamak tedavide genel sağkalım oranları 6.5 ay olarak saptanmış¹³. Yetmiş altı yaş ortalaması ve komorbiditeleri ile birlikte performans skoru 2 olan, ilk basamak tedavi olarak metronomik oral vinorelbin uygulanan hastaların retrospektif analizinin yapıldığı çalışmada, şiddetten bağımsız olarak gözlenen başlıca toksisiteler; nötropeni (%22), anemi (%14) ve yorgunluk (%17) olarak saptandı. Çalışmada mPSK 4 ay ve mGS 7 ay bulundu¹⁴. Diğer ilk basamak oral vinorelbin çalışmalarına benzer toksik etkiler gözlenmiştir. Çalışmamız ile kıyaslandığında anemi ve bitkinlik oranlarının oldukça düşük ve nötropenin benzer düzeyde olduğu yine benzer genel sağkalım oranı izlendiği görülmektedir.

Evre IIIB ve evre IV ortanca yaşı 77 (60-90) olan, metronomik oral vinorelbin tedavisi verilen 44 hastanın %87'si öncesinde iki basamak tedavi almıştı. Üçüncü/dördüncü derece toksisite hiç

gözlenmedi. Hematolojik olmayan toksisitelerden bitkinlik (%25), ishal (%11), kusma (%4) oranında ve hematolojik toksisite olarak 1/2. derece anemi (%28), ile lökopeni (%23) oranında görülmüştür¹⁵. Kırkaltı hasta ile yapılmış faz II çalışmada hastaların %74'üne oral vinorelbin üçüncü basamak ve sonrası verilmiş. Toplam hasta sayısının da yaklaşık yarısı dördüncü ve beşinci basamak tedavi olarak almış. Tüm populasyonda %23.9 oranında 3/4. derece nötropeni ve %10.9 oranında da febril nötropeni gözlenmiştir. %10 oranında hematolojik olmayan üçüncü derece bitkinlik gözlenmiştir. Çalışmada mPSK 2.2 ay saptanırken mGS 9.4 ay olarak bulunmuştur¹⁶.

Dokuz çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde mPSK 4.2 ay (%95CI:3.9-5) ve mGS 8.7 ay (%95 GA:7.6-9.5) saptandı¹⁷. mPSK açısından bakıldığında bizim sonuçlarımızdan daha anlamlıydı. Ancak bu çalışmadaki hasta popülasyonunun %47.8'sinin birinci basamak, %33.3'ünün ise ikinci basamak tedavi olarak vinorelbin aldıkları dikkat çekmektedir. Çalışmada hastaların %48'i adenokarsinom, %44'ü skuamöz ve %8'i belirlenemeyen tipteydi. Yine bu çalışma genel sağkalım oranları açısından çalışmamız ile benzer sonuçlar içermektedir. Çalışmamızda 60mg/gün uygulanan standart doz ile doz ertelemesi sadece %20 hastada ve doz azaltımı da %15 hastada gerekli görülmüştür. Bulgularımız üç haftada bir, birinci ve sekizinci günlerde uygulama ve bir haftalık dinlenme ile tedavinin daha iyi tolere edilebildiğini göstermektedir. Diğer taraftan çalışmamızdaki histolojik tip oranı ile analiz edilen çalışmalardaki oranlar farklılık göstermekteydi. Sık görülen iki alt tip skuamöz ve adenokarsinom açısından bakıldığında; çalışmamızda skuamöz histoloji %65, adenokarsinom %30 oranında saptanırken, bu oran D'ascanionun¹⁴ çalışmasında adenokarsinom %77, skuamöz %18, Kontopodis'in çalışmasında¹⁶ adenokarsinom %50, skuamöz %39, Banna'nın¹² çalışmasında adenokarsinom %72, skuamöz %28 idi. Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı histolojik tiplerin sağkalım ilişkisini değerlendirmek için yeterli değildi.

Analiz edilen çalışmalarda özellikle ilk üç basamak tedavide uygulanan oral vinorelbin ile 3/4. derece toksisite oranları oldukça düşük ve 1/2. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler açısından da çalışmalarda yan etki çeşitliliği açısından benzerlikler olmakla birlikte yan etki oranları farklılık göstermektedir. Ancak genel olarak hematolojik yan etkiler anemi (%30-45), nötropeni (%20-30) idi ve trombositopeni hiç görülmemiş veya çok düşük oranlarda saptanmıştır. Çalışmamızda birinci derece anemi kısmen daha fazla saptanmış, nötropeni benzer oranlarda görülmüştür. Yine hematolojik olmayan yan etkiler açısından da bitkinlik, bulantı daha sık gözlenen yan etkilerdi. Sağkalım oranları açısından da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Kısıtlılıklar; Retrospektif analiz olması, hasta sayısının azlığı ön planda kısıtlılıklardı. Daha fazla sayıda hastanın analizi ile oral vinorelbinin toksisite ve etkinliğinin histolojik alt tipler ile ilişkisi ve daha önce uygulanan tedaviler, cevap süreleri ile oral vinorelbine verdikleri yanıtlar arasındaki ilişkiler değerlendirilebilir.

Sonuç; Oral vinorelbinin üçüncü basamak monoterapi olarak uygulanmasıyla literatürdeki çalışmalara benzer genel sağkalım oranları ve toksisite sonuçları elde edilmiştir. Oral vinorelbin performansı ve organ fonksiyonları uygun hasta grubunda güvenli bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Teşekkür

Çalışma arkadaşım Doç Dr Yalçın Çırak'a desteği için teşekkür ederim.

Çalışma 2020 yılında “COVID-19 günlerinde onkolojide yenilikler sempozyumu”nda sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Fast stats. 2019; <https://seer.cancer.gov/faststats/>. Accessed January 18, 2019.
 2. Kose MR, ed. Health Statistics [Web resource]. Ankara, Turkey: Ministry of Health, Public Health Agency; 2015. [Available at: http://www.saglikistatistikleri.gov.tr/dosyalar/SIY_2015.pdf (membership required); cited 10 May 2017]
 3. Camerini A, Banna GL, Cinieri S, Pezzuto A, Mencoboni M, Rosetti F. at al. Metronomic Oral Vinorelbine for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter International Retrospective Analysis. *Clin Transl Oncol*. 2019 Jun;21(6):790-795. doi: 10.1007/s12094-018-1989-y. Epub 2018 Nov 17.
 4. Barletta G, Genova C, Rijavec E, Burrafato G, Biello F, Sini C. at al. Oral Vinorelbine in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014 Aug;15(11):1585-99. doi: 10.1517/14656566.2014.934224. Epub 2014 Jun 27.
 5. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantadosi F. at al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 362-372, 2003.
 6. Barbolosi D, Ciccolini J, Meille C, Elharrar X, Faivre C, Lacarelle B. at al. Metronomics chemotherapy: time for computational decision support. *Cancer Chemother Pharmacol* 74: 647-652, 2014.
 7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
 8. Kolek V, Grygarkova I, Koubkova L, Skrickova J, Vecova J, Sixtova D. at al. Carboplatin With Intravenous and Subsequent Oral Administration of Vinorelbine in Resected Non-Small-Cell-Lung Cancer in Real-World Set-Up. *PLoS One* 2017 Jul 21;12(7):e0181803. doi: 10.1371/journal.pone.0181803. eCollection 2017.
 9. Schwarzenberger P, Anna Fariss, Linares L, Nedzi L, Salazar OM. Dose Escalation of Once Weekly Oral Vinorelbine Concurrent With Weekly Split Dose Hypofractionated Chest Radiation for Palliation of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I/II Study. *Am J Med Sci*. 2011 Jun;341(6):454-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182127b3f.
 10. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mfodkowska H, Krawczyk K., Krzakowski M, Zatlouka P. at al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* 12: 1375-1381.2001.
 11. Camerini A, Valsuani C, Mazzoni F, Siclari O, Puccetti C, Donati S. at al. Phase II trial of single-agent oral vinorelbine in elderly (≥ 70 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Annals of Oncology* 21: 1290-1295, 2010 doi:10.1093/annonc/mdp525
 12. Banna LG, Camerini A, Bronte G, Anile G, Addeo A, Rundo F. at al. Oral Metronomic Vinorelbine in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Unfit for Chemotherapy. *Anticancer Research* 38: 3689-3697 (2018) doi:10.21873/anticancer.12647
 13. Camerini A, Banna G.L, Cinieri S, Pezzuto A, Mencoboni M, Rosetti F. at al. Metronomic oral vinorelbine for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a multicenter international retrospective analysis. *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:790-795 <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1989-y>
 14. Bilir C, Durak S, Kızılkaya B, Hacıbekiroğlu İ, Nayır E, Engin H. Efficacy of Metronomic Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Poor Performance Status. *Curr Oncol*. 2017 Jun;24(3):e199-e204. doi: 10.3747/co.24.3486. Epub 2017 Jun 27.
 15. D'Ascanio M, Aldo Pezzuto A, Fiorentino C, Sposato B, Bruno P, Grieco A. at al. Metronomic Chemotherapy with Vinorelbine Produces Clinical Benefit and Low Toxicity in Frail Elderly Patients Affected by Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Hindawi BioMed Research International* Volume 2018, Article ID 6278403, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2018/6278403>.
 16. Kontopodis E, Hatzidaki D, Varthalitis I, Kentepozidis N, Giassas S, Pantazopoulos N. at al. A Phase II Study of Metronomic Oral Vinorelbine Administered in the Second Line and Beyond in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Study of the Hellenic Oncology Research Group. *J Chemother*. 2013 Feb;25(1):49-55. doi: 10.1179/1973947812Y.0000000050.
 17. Pujol JL, Coffy A, Camerini A, Kotsakis A, Mencoboni M, Gusella M. at al. An Individual Patient-Data Meta-Analysis of Metronomic Oral Vinorelbine in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One*. 2019 Aug 20;14(8):e0220988. doi: 10.1371/journal.pone.0220988. eCollection 2019.
- Retrospektif çalışmamız yerel etik kurul tarafından onaylandı ve uygulanan prosedürler Helsinki Deklarasyonu ile uyumluydu. (07.05.2020 tarih ve 24-07 nolu karar.).