

Metastatik Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Platin Seçiminin Sağkalım Üzerine Etkisi ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

The Effect of Choice of Platinum On Survival and Factors Affecting Survival In Metastatic Small Cell Lung Cancer: A Single Center Experience

Ayşegül Sakin^{1*}, Mehmet Naci Aldemir², Murat Alay³

¹İç Hastalıkları Kliniği, Van Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Van, Türkiye

²Tıbbi onkoloji Kliniği, Yüzüncü yıl üniversitesi tıp fakültesi, Van, Türkiye

³Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Yüzüncü yıl üniversitesi tıp fakültesi, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada, metastatik KHAK hastalarında platin (karboplatin veya sisplatin) seçiminin sağkalım üzerine etkisini ve sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İlk seri tedavi de platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen, 18 yaş ve üzeri, dataları mevcut toplamda 87 metastatik KHAK tanılı hasta alındı. Hastalar aldığı platin bazlı tedavi tipine göre sisplatin+etoposid(SE) ve karboplatin + etoposid(KE) olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 87 hastanın 16 (%18,4) sı kadındı. Ortanca yaşı 58 idi. SE ve KE ile tedavi edilen hasta sayıları sırası ile 65 ve 22 idi. SE ve KE ile tedavi edilen hastaların ortanca progresyonsuz sağkalımı(PSK), sırasıyla 6 ay ve 5 aydı ($p=0.171$), karşılık gelen ortanca genel sağkalım (GSK) süreleri 9 ay ve 8 aydı ($p=0.173$). Performans skoru, torakal radyoterapi uygulanması ve ilk seri tedavi yanıtı sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda, ilk seri tedavide SE 'ye kıyasla KE tedavisi metastatik KHAK'inde etkilemedi. Ancak tanı anında performans skoru kötü olanların sağkalımının performans skoru iyi olanlardan daha düşük olduğu gözlemlendi. Bunun yanında, torakal radyoterapi verilmesi ve ilk seri kemoterapiye daha iyi bir yanıt sağkalımı iyileştirdi.

Anahtar Sözcükler: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri; Prognostik Faktörler; Sisplatin; Karboplatin; Sağkalım

Abstract

Objective: In this retrospective study, we aimed to analyze the effect of choice of platinum chemotherapy (carboplatin vs. cisplatin) on survival in patients with small cell lung cancer(SCLC) and to identify the factors affecting survival.

Material and Methods: A total of 87 metastatic SCLC patients with available data, who were equal to or greater than 18 years and were treated with platinum-based chemotherapy at first-line setting, were included. Patients were grouped according to type of platinum treatment as 'cisplatin + etoposide(PE)' or 'carboplatin + etoposide(CE)'.

Result: Of the 87 patients included in the study, 16 (%18,4) were female. The median age was 58 years. The numbers of patients treated with PE and CE were 65 and 22, respectively. The median progression-free survivals of patients treated with PE vs. CE were 6 months and 5 months, respectively ($p=0.171$), with corresponding overall survival (OS) durations of 9 months and 8 months ($p=0.173$). Performance status, administering thoracic radiotherapy and response to first-line chemotherapy were found to be the independent factors affecting OS.

Conclusion: In our study, first-line treatment with CE vs. PE did not affect survival in the patients with metastatic SCLC. However, the survival of patients with poor performance status was observed to be lower than those with better performance status. In addition, administering thoracic radiotherapy and a better response to first-line chemotherapy improved survival.

Key Words: Small cell lung cancer; Prognostic factors; Cisplatin; Carboplatin; Survival

*Sorumlu Yazar: Ayşegül Sakin, İç Hastalıkları Kliniği, Van Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Van, Türkiye

E-mail: mdaysegulsakin@gmail.com, Tel: +90 (432) 215 15 46

ORCID ID: Ayşegül Sakin: 0000-0002-8262-6570, Mehmet Naci Aldemir: 0000-0002-7931-9078, Murat Alay: 0000-0002-5318-9981

Geliş Tarihi: 07.06.2020, Kabul Tarihi: 12.01.2021

Giriş

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 15'ini oluşturan nöroendokrin bir tümördür. KHAK genellikle sigara içenlerde görülür. küçük hücreli dışı akciğer kanserine (KHDAK) göre, daha agresif davranış seyri gösterir ve kısa sürede yaygın metastazlar ile kendini gösterebilir (1, 2).

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışması Derneği (IASCLC), KHAK'ini tümör, nod ve metastaz (TNM) evreleme sistemine göre evrelendirilmesini tavsiye etmesine rağmen, hastalar çoğunlukla, yaygın evre (YE) ve sınırlı evre (SE) hastalık olarak evrelendirilir. Yeni tanı alan KHAK'li hastalarının neredeyse 2/3'ü YE-KHAK olarak tanı alır (2, 3).

KHAK, başlangıçta kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) tedavisine oldukça duyarlı olmasına rağmen, SE-KHAK hastalar bile tedaviden sonraki birkaç içinde bile yaygın metastatik hale gelebilmektedir. KHAK'li hastalar, tedavi verilmez ise nadiren birkaç aydan fazla hayatta kalırlar. KHAK 'inde, KT'nin, en iyi destekleyici tedaviye(EDT) kıyasla sağkalımı uzattığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu sağkalım faydası, Metastatik hastalık, kötü performans durumu ve ciddi organ fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bile gösterilmiştir (4-8).

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen faktörler ile ilgili çalışmaların çoğu KHDAK ile yapılmıştır. Bununla birlikte, KHAK'de de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hastalık evresi, Eastern Cooperative Oncology Group performans statüsü (ECOG PS), hemogram parametreleri, laktat dehidrogenaz (LDH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin sağkalımı etkilediği savunulmuştur (9-13). Bizde, çalışmamızda tanı anında metastatik evrede olan KHAK'inde ilk seri tedavide karboplatin veya sisplatin seçiminin sağkalıma etkisini ve ayrıca sağkalımı etkileyen faktörlerin retrospektif olarak incelenmesini amaçladık.

Materyal ve Metot

Çalışma Popülasyonu: Çalışmaya 2014-2020 yılları arasında tıbbi onkoloji kliniğinde takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya tanı anında metastatik evrede olan, 18 yaş ve üzeri, ilk seri tedavide sisplatin (75 mg/kg/m²21 gün ara ile) + etoposid (100 mg/kg/m² 21 gün ara ile3 gün boyunca) veya karboplatin (AUC5) + etoposid (100 mg/kg/m² 21 gün ara ile3 gün boyunca)

tedavisi verilen ve verilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar alındı. Çalışmaya 18 yaşın altında olan, tanı anında uzak metastazı olmayan, KHAK dışındaki histolojiler, birden fazla malignitesi olan hastalar, ilk seri tedaviden platin bazlı tedavi alamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma kriterlerine uyan ve onkoloji bilim dalında takipli 87 hasta alındı. Hastalar aldığı platin bazlı rejime göre sisplatin + etoposid (SE) verilen ve karboplatin + etoposid (KE) verilen olarak gruplandırıldı.

Veri Toplama: Hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanım durumu, ECOG performans durumu, tanı anındaki metastaz lokalizasyonu, tedavi sonrası torakal RT tedavi durumu, ils seri tedavi kür sayısı, ilk seri progresyon durumu, ikinci seri tedavi alabilme durumu ve son durum verileri yazılı arşiv dosyalarından elde edildi. Progresyonsuz sağkalım süresi (PSK), tanı tarihinden progresyon gelişene kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım (GSK), tanı tarihinden ölüm gelişen tarihe veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Etik Kurul İzni: Bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak dizayn edildi ve yapıldı. Çalışma, Van Yüzüncü Yıl üniversitesi etik kurulu tarafından incelendi ve onaylandı.

İstatistiksel Analiz: Analizler için Statistical Package for the Social Sciences 22 (IBM Corp. 2013) kullanıldı. Gruplarda oranların karşılaştırılması için Ki Kare Analizi kullanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan Meier Analizi kullanıldı. Belirleyici faktörler için Cox Regresyon Analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde p<0.250 saptanan değerler ile Enter model kullanılarak çok değişkenli analiz yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 16 (%18,4) kadın ve 71 (%81,6) erkek olmak üzere toplam 87 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı, 58 yıl (35-82) di. Sadece 8(%9,2) hastada sigara kullanım öyküsü yoktu. 15 (%17,2) hastanın ECOG performans durumu 3 ve üzerinde idi. Tanı anında 47 (%54,0) hastada kemik metastazı, 25 (%28,7) hastada karaciğer metastazı, 17 (%19,5) hastada surrenal metastaz vardı. Tedavi olarak 65(%74,7) hastaya SE ve 22 (%25,3) hastaya KE verilmişti. KT sonrası 17 (%19,5) hastaya torakal RT verilmişti. Takipte 83 (%95,4) hastada progresyon gelişmişti ve 72 (%82,8) hasta exitus olmuştu (Tablo 1).

Tedavi gruplarında cinsiyet, sigara kullanım durumu, ECOG performans durumu, karaciğer

Tablo 1. Hastaların tedavi gruplarına göre özellikleri

		Tüm hastalar (n=87)		Sisplatin+ Etoposit (n=65)		Karboplatin+ Etoposit (n=22)		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	16	18,4	13	20,0	3	13,6	0,505
	Erkek	71	81,6	52	80,0	19	86,4	
Sigara içme durumu	Yok	8	9,2	6	9,2	2	9,1	0,984
	Var	79	90,8	59	90,8	20	90,9	
Yaş (yıl)	Ortanca (min-max)	58 (35-82)		57 (35-77)		61 (44-82)		0,023
	0-1	46	52,9	39	60,0	7	31,8	
ECOG PS	2	26	29,9	17	26,2	9	40,9	0,075
	3	15	17,2	9	13,8	6	27,3	0,051
Tanı anındaki metastaz lokalizasyonu	Beyin	21	24,1	16	24,6	5	22,7	0,858
	Plevra	22	25,3	13	20,0	9	40,9	0,051
	Karşı akciğer	13	14,9	9	13,8	4	18,2	0,622
	Karaciğer	25	28,7	15	23,1	10	45,5	0,045
	Surrenal	17	19,5	12	18,5	5	22,7	0,633
	Kemik	47	54,0	33	50,8	14	63,6	0,295
	Pankreas	2	2,3	2	3,1	0	0,0	0,405
Torakal RT	Uzak lenf nodu	12	13,8	11	16,9	1	4,5	0,146
	Var	17	19,5	13	20,0	4	18,2	0,853
İlk seri kür sayısı		4 (2-8)		5 (2-7)		4 (3-6)		0,078
İlk seri tedavi yanıtı	Tam	11	12,6	10	15,4	1	4,5	0,562
	Parsiyel	48	55,2	35	53,8	13	59,1	
	Stabil	9	10,3	7	10,8	2	9,1	
	Progrese	19	21,8	13	20,0	6	27,3	
İlk seri progresyon		83	95,4	62	95,4	21	95,5	
İkinci seri tedavi		24	28,9	19	30,6	5	23,8	
Son durum	Hayatta	15	17,2	12	18,5	3	13,6	0,605
	Exitus	72	82,8	53	81,5	19	86,4	

ECOG PS: Eastern cooperative oncology group performance status, **RT:** Radyoterapi

metastazı hariç tanı anındaki metastaz lokalizasyonu, tedavi sonrası torakal RT tedavi durumu, ilk seri tedavi kür sayısı, ilk seri progresyon durumu, ikinci seri tedavi alabilme durumu ve exitus durumları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. KE alan grupta ortanca yaş 61 di ve diğer tedavi grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,023) (Tablo 1)

Tedavi gruplarında sağkalıma bakıldığında, SE verilen hastalarda ortanca PSK 6 ay (4,7-7,2) saptanırken, KE verilen hastalarda 5 ay (4,1-7,8) saptandı (log rank p= 0.171) (Figür 1). Benzer şekilde SE verilen hastalarda ortanca GSK 9 ay (6,2-11,7) saptanırken, KE verilen hastalarda 8 ay (5,0-10,9) saptandı (log rank p= 0.171) (Figür 2).

Tek değişkenli analizde ECOG performans durumu, torakal RT, ilk seri verilen KT kür sayısı ve ilk seri tedavi yanıtı GSK'yu etkileyen faktörler olarak saptandı (p<0,001, p= 0,018, p= 0,003, p= 0,001). Çok değişkenli analizde ise, ECOG PS, torakal RT yapılması ve ilk seri tedavi yanıtı GSK'yu etkileyen en anlamlı faktörler olarak saptandı (p<0,001, p= 0,011, p=0,007) (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmada tanı anında metastatik evrede olan KHAK hastalarında ilk seri tedavide karboplatin veya sisplatin seçiminin sağkalıma etkisini ve bu hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri inceledik. Çalışmamızda ilk seri tedavide etoposit ile eş

Tablo 2. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde genel sağkalımı etkileyen faktörler

		Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
		TO	% 95 GA	p	TO	% 95 GA	p
Cinsiyet	Erkek vs kadın	1,343	0,704-2,559	0,371			
Tanı yaşı	Yıl	0,989	0,961-1,017	0,445			
Sigara	Var vs. Yok	1,344	0,538-3,355	0,526			
	0-1			<0,001			<0,001
ECOG PS	2	3,075	1,796-5,264	<0,001	3,045	1,537-6,031	0,001
	3	7,371	3,680-14,761	<0,001	9,781	3,665-26,101	<0,001
Beyin metastazı	Var vs. Yok	1,079	0,637-1,825	0,778			
Plevra metastazı	Var vs. Yok	0,930	0,543-1,592	0,792			
Karşı akciğer metastazı	Var vs. Yok	0,519	0,246-1,093	0,084	0,541	0,240-1,233	0,140
Karaciğer metastazı	Var vs. Yok	1,116	0,653-1,906	0,688			
Surrenal metastazı	Var vs. Yok	1,451	0,839-2,510	0,183	1,281	0,687-2,389	0,436
Kemik metastazı	Var vs. Yok	1,104	0,689-1,769	0,680			
Pankreas metastazı	Var vs. Yok	2,786	0,665-11,665	0,161	3,195	0,693-14,732	0,136
Uzak lenf nodu metastazı	Var vs. Yok	0,470	0,203-1,089	0,078	0,229	0,106-1,015	0,061
İlk seri tedavi	Karboplatin+etoposid vs .Sisplatin+etoposid	1,402	0,825-2,379	0,211	0,884	0,478-1,634	0,693
Torakal RT	Var vs. Yok	0,479	0,260-0,880	0,018	0,449	0,216-0,935	0,032
Verilen kür sayısı	Sayı	0,731	0,595-0,896	0,003	0,939	0,727-1,212	0,627
	Tam yanıt (ref)	1		0,001			0,047
İlk seri tedavi yanıtı	Parsiyel cevap	2,505	0,891-7,040	0,082	1,550	0,5,6-4,478	0,418
	Stabil cevap	6,275	1,824-21,586	0,004	2,713	1,248-5,812	0,012
	Progresyon	6,143	2,042-18,479	0,001	4,334	1,515-16,940	0,001

ECOG PS: Eastern cooperative oncology group performance status, **RT:** Radyoterapi

zamanlı karboplatin veya sisplatin verilmesinin sağkalımı anlamlı olarak etkilemediğini gözlemledik. Bununla birlikte, Çalışmamızda ECOG PS ile sağkalımın paralel olduğunu gözlemledik. Tanı anındaki ECOG PS ve ilk seri tedavi yanıtı ne kadar iyi ise sağkalımın o kadar iyi olduğunu saptadık. Bunun yanında KT sonrası uygun olan hastalarda torakal RT verilmesinin mortaliteyi nerede ise % 56 oranında azalttığını gözlemledik.

Daha önce 65 hasta ile yapılan bir çalışmada evre, ECOG PS durumu ve tanı anında karaciğer metastaz varlığı sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Çalışmada tüm hastalar için GSK 7 ay olarak saptanmış (14). Prospektif olarak 40 hasta ile yapılan başka bir çalışmada sadece çok

değişkenli analizde evre sağkalımı etkileyen faktör olarak saptanmış. Çalışmada tüm hastalar için GSK 6 ay olarak saptanmıştır (15). Benzer şekilde Hong ve ark tarafından yapılan çalışmada evre, ECOG PS ve tanı anındaki CRP düzeyi sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptanmış. Tüm hastalarda GSK 13,7 ay olarak saptanmış (9). Bizim çalışmamıza bu çalışmalardan farklı olarak sadece metastatik evre de olan hastalar alındı. Aynı şekilde çalışmamızda da ECOG PS hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde sağkalımı etkileyen faktör olarak saptandı.

KHAK'li hastalar, tedavisiz nadiren birkaç aydan fazla hayatta kalırlar. KHAK, kemoterapötik ilaçlara karşı oldukça duyarlıdır (4). Lee ve ark 78 hasta ile yaptıkları çalışmada YE-KHAK de

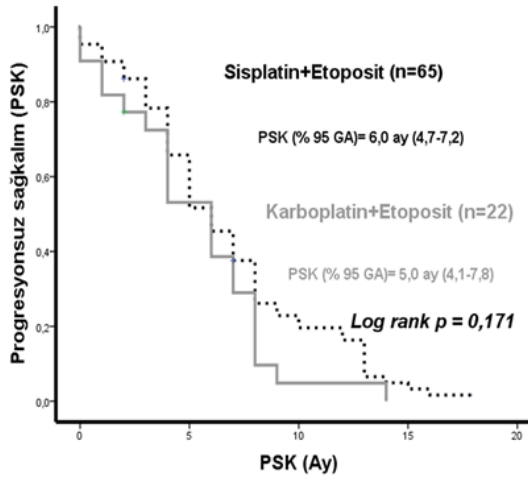


Fig. 1. Tedavi gruplarında Hastaliksız sağkalım

kombine tedavi verilenlerde GSK 35 hafta saptanırken tek ajan verilenlerde ise 12 hafta saptanmıştır (16). Shinkai ve ark japon hastalar ile yaptıkları çalışmada tanı anındaki ECOG PS ve ilk seri KT yanıtının sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptanmıştır (17).

YE-KHAK’de başlangıç tedavisi için herhangi bir spesifik KT kombinasyonun üstünlüğü gösterilememiştir. Bununla birlikte, platin bazlı kombinasyonlar, KHAK hastalarda başlangıç tedavisi için standart kabul edilmektedir. Çoklu randomize çalışmalarda, siklofosamid, doksorubisin ve vinkristin veya siklofosamid, epirubisin ve vinkristin gibi daha eski rejimlerin SE rejimine üstünlüğü gösterilememiş ve bu rejimlere kıyasla daha az toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (6, 18, 19).

Daha önce yapılan çalışmalarda ve metanalizde sisplatin bazlı rejimler karboplatin bazlı kombinasyonlarla karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda sisplatin bazlı rejimler ile PSK ve HSK 9,6 ay ve 5,5 sanırken karboplatin bazlı kombinasyonlarda benzer şekilde 9,4 ay ve 5,3 ay saptanmıştır (20-22). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde karboplatin ve sisplatin bazlı rejimler arasında sağkalım açısından fark saptanmadı.

Sistemik KT’yi takiben akciğerde sınırlı rezidüel hastalığı olanlara torasik RT’nin sağkalımı sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (23). Çok merkezli bir çalışmada YE-KHAK hastalarına KT sonrası torasik RT (10 fraksiyonda 30 Gy) verilmiş. Çalışmada, KT’ye kıyasla torasik RT verilenlerde GSK’daki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış [% 33’e karşı %28, tehlike oranı (TO) 0.84,% 95 GA 0.69-1.01]. Ancak aynı çalışmanın daha sonraki analizinde sağkalımın torasik RT verilen hastalarda daha iyi olduğu

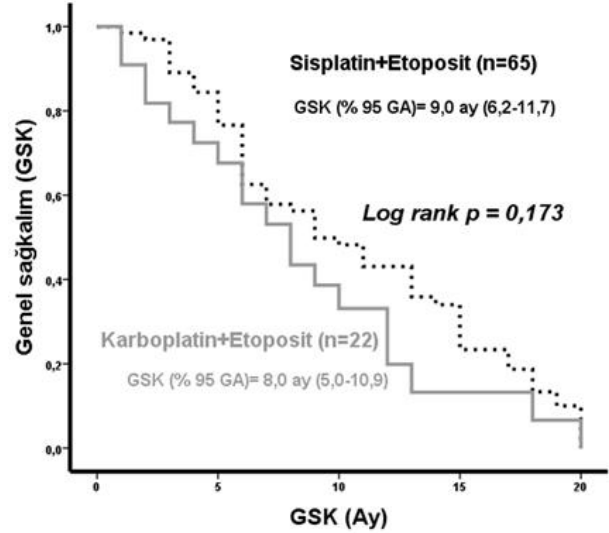


Fig. 2. Tedavi gruplarında genel sağkalım

saptanmıştır (iki yıllık GSK oranı %13’e karşı %3). Ayrıca çalışmada Torasik RT verilen hastalarda PSK daha iyi saptanmıştı (TO 0.73,% 95 GA 0.61-0.87) (24). 206 YE- KHAK hasta ile yapılan başka bir çalışmada tedavi sonrası toraksa sınırlı rezidü hastalığı olan 109 hastaya rasgele torasik RT’ye (54 Gy) ile eş zamanlı düşük doz KT veya ilave 4 kür daha platin + etoposid almak üzere randomize edilmiş. Çalışmada, KT sonrası rezidü kalanlara torasik RT verilmesi, KT sonrası torasik RT verilmeyenlere kıyasla GSK’yı önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiş (Ortanca GSK, 17 aya karşılık 11 ay) (25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KT sonrası toraksa sınırlı rezidüsü kalan hastalara torakal RT yapılmıştı. Çalışmamızda hastalara torakal RT yapılması GSK’ yı anlamlı şekilde arttırdığı gözlendi (TO 0,32, GA 0,13-0,88).

Çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak homojen bir hasta grubu seçilmiştir. Ayrıca verilen platin tedavi çeşidine göre de analiz yapılmıştır. Ancak çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlandığından bu durumun çalışma sonuçlarını ne kadar etkilediğini bilmiyoruz. Ayrıca çalışmamızdaki vaka sayısı nispeten azdır. Bununla birlikte, çalışmamız daha önceki birçok çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda tanı anında metastatik evrede olan KHAK hastalarında ilk seri tedavide karboplatin veya sisplatin verilmesinin sağkalımı etkilemediği gözlendi. Ancak tanı anında performans skoru kötü olanlarda sağkalımın düşük olduğu gözlendi. Bunun yanında KT sonrası yanıtın iyi olması ve tedavi sonrası uygun hastalara torakal RT verilmesinin sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği gözlendi.

Çıkar çatışması bildirimi: Yok.

Fon Kaynağı: Yok.

Kaynaklar

- Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, Campobasso O, Elema JD, Gazdar AF, et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62(5): 973-977.
- 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(28): 4539-444.
- Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(9): 1049-1059.
- Agra Y, Pelayo M, Sacristan M, Sacristan A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD001990.
- Giordano KF, Jatoi A, Adjei AA, Creagan ET, Croghan G, Frytak S, et al. Ramifications of severe organ dysfunction in newly diagnosed patients with small cell lung cancer: contemporary experience from a single institution. *Lung Cancer* 2005; 49(2): 209-215.
- Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 282-291.
- Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Lynn M, Krauss S, Durant JR. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979; 44(2): 406-413.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2220-2229.
- Hong S, Kang YA, Cho BC, Kim DJ. Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 2012; 53(1): 111-117.
- Bernhardt D, Aufderstrasse S, Konig L, Adeberg S, Bozorgmehr F, Christopoulos P, et al. Impact of inflammatory markers on survival in patients with limited disease small-cell lung cancer undergoing chemoradiotherapy. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 6563-6569.
- Kim EY, Kim N, Kim YS, Seo JY, Park I, Ahn HK, et al. Prognostic Significance of Modified Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Patients with Small Cell Lung Cancer_ Comparison with Original ALI. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164056.
- Sakin A, Sahin S, Yasar N, Demir C, Arici S, Geredeli C, et al. The Relation between Hemogram Parameters and Survival in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res Treat* 2019; 42(10): 506-515.
- Sakin A, Secmeler S, Arici S, Geredeli C, Yasar N, Demir C, et al. Prognostic Significance of Mean Platelet Volume on Local Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Managed with Chemoradiotherapy. *Sci Rep* 2019; 9(1): 3959.
- Abdullah Sakin EST, Muruvvet Aybek, Ahmet A. Usta, Özgür Koşan, Kenan Çelik, Savaş Öztürk, Murat Koçer Factors Affecting Survival in Small Cell Lung Cancer. *Eur J Gen Med* 2016; 13(3): 37-41.
- Elif TORUN AF, Benan ÇAĞLAYAN, Taflan SALEPÇİ, Alpaslan MAYADAĞLI, Banu SALEPÇİ. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 1(56): 22-29.
- Lee YC, McCrystal MR, Christmas TI. Chemotherapy for small cell lung carcinoma: the Greenlane Hospital experience 1993-1995. *N Z Med J* 1998; 111(1078): 451-2, 3-4.
- Shinkai T, Sakurai M, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, Fujiwara Y, et al. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate analysis in the National Cancer Center Hospital (Japan). *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19(2): 135-141.
- Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(12): 855-861.
- Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4665-4672.
- Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97(2): 162-169.
- Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, et al. Comparison of gemcitabine and

- carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009; 64(1): 75-80.
22. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30(14): 1692-1698.
 23. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet* 2015; 385(9975): 1292-1293.
 24. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9962): 36-42.
 25. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2092-2099.