

YAYGIN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE SISPLATİN-ETOPOSİD KOMBİNASYONUN ETKİNLİĞİ

EFFICACY OF CISPLATIN-ETOPOSIDE CHEMOTHERAPY REGIMEN IN EXTENSIVE SMALL CELL LUNG CANCER

Ayşegül NARİN
Fevziye TUksAVUL

Özgür USLU
Mehmet GÜLPEK

Salih Zeki GÜÇLÜ
Tuncay VATANSEVER

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Anahtar sözcükler: Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri, sisplatin-etoposid

Key words: Extensive small cell lung cancer, cisplatin-etoposide

ÖZET

Çalışmaya 26 yaygın evre Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olgusu alındı. Yaş ortalaması 58 idi. Hastalara sisplatin etoposid rejimi ilk sıra kemoterapi rejimi olarak verildi ve 111 siklus uygulandı. 19 hastada kısmi yanıt (%73) izlenirken, 4 hasta stabil hastalık (%15.5), 3 hasta progresif hastalık (%11.5) olarak değerlendirildi. Hiçbir hastada tam yanıt izlenmedi. Ortalama yaşam süresi 10.9 ay, 1 yıllık yaşam oranı % 25 olarak bulundu. Grade 3-4 nötropeni % 9, grade 3-4 anemi % 3.6, grade 3-4 trombositopeni % 3.6 oranında izlendi. Sonuç olarak KHAK'de sisplatin-etoposid kemoterapi rejimi gerek yanıt oranının iyi olması gerekse toksisitesinin az olması nedeniyle güvenilir bir rejim olma özelliğini korumaktadır.

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer karsinomlarının %10-20'sini oluşturur. Oldukça hızlı ilerler ve erken dönemde uzak organ metastazı ile ortaya çıkar. Bir çok hormon ve mediatör salgılayarak çeşitli paraneoplastik sendromlara yol açar. Genellikle sistemik bir

SUMMARY

In this study, we enrolled 26 patients with extensive small cell lung cancer. Mean age was 58. Cisplatin-Etoposide chemotherapy regimen was given to all patients as first line treatment and 111 cycles were administered. Partial response, stable disease, progressive disease were seen %73, %15.5, %11.5 respectively. Complete response was not seen any patient. Median survival was 10.9 month and 1-year survival rate was %25. Grade3-4 neutropenia, grade 3-4 anemia, grade 3-4 thrombocytopenia were seen %9, %3.6, %3.6 respectively. In conclusion, because of high response rate with less toxicity in comparison with many new chemotherapeutic agents (single agent or in combination) cisplatin plus etoposide combination is still most reliable chemotherapy regimen in treatment of small cell lung cancer.

hastalık olarak düşünülür. Kemoterapiye çok iyi yanıt verir ve kemoterapi uygulananlarda survi belirgin olarak artar. Ancak tam eradikasyon son derece nadirdir. Uzun dönem yaşayanlarda kardiyopulmoner hastalıklar, sekonder maligniteler ve küçük hücreli akciğer kanserinin rekürrensi önemli morbidite ve

mortalite nedenleridir. Optimal kemoterapi ilaçları ve kombinasyonları, radyoterapinin doz ve zamanı, profilaktik kranial ışınlamanın rolü halen tartışılmakta olan konulardır. Uzun yaşam süresine sahip olgular bildirilse de genellikle ortalama yaşam süresi 7-15 aydır (tedavisiz 2-4 ay) (1-4).

Yaygın evredeki hastalar için tipik tedavi planı kombinasyon kemoterapisidir. Kombinasyon kemoterapisi semptomları düzeltir, başlangıçta %50'yi aşan objektif yanıt oranları elde edilir ve sağkalımı uzatır (5, 6). Yaygın KHAK (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) için değerlendirilmiş olan çok sayıda aktif kemoterapi rejimi bulunmakla birlikte, platin bazlı rejimler tedavinin belkemiği olmaya devam etmektedir (7).

Çalışmamızda yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinde sisplatin-etoposid ilaç kombinasyonunun antitümör etkinliği, yaşam süresine etkisi ve ortaya çıkan toksisiteleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2000-Ekim 2002 tarihleri arasında histopatolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri olup, Veterans Administration Lung Cancer Group'un önerdiği ve International Association for the Study Lung Cancer gru-

bunun (8) düzenlediği ikili sisteme göre yapılan evrelendirmede (sınırlı hastalık: bir hemitoraksta sınırlı tümör; aynı yada karşı taraf hiler, mediastinal ve supraklavikuler lenf bezi metastazı; aynı taraf malign effüzyon; yaygın hastalık: sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör) yaygın hastalık evresinde olduğu saptanan 26 hasta çalışmaya alındı.

Tüm olguların anamnezi alındı. Fizik muayenesi yapıldı. Performans durumları kaydedildi. EKG, akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi, üst batin ultrasonografi, beyin tomografisi, tüm vücut kemik sintigrafisi, tam kan sayımı, tam idrar tahlili, serum kreatinin, üre, bilirubin, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, LDH tetkikleri yapıldı. Tüm hastalara bronkoskopi uygulandı. Tüm hastalara sisplatin (70 mg/m²) (1 gün) ve etoposid (70 mg/m²) (1.2.3.4. günler)'den oluşan kemoterapi uygulandı. Tablo 1'de ilaçların uygulama şeması gösterilmiştir.

Vena kava superior sendromu, trakea ve ana bronş obstrüksiyonu, beyin metastazı ve kemik metastazı olan hastalara palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı.

Hastalar kemoterapiden bir hafta sonra hemogram, 3 hafta sonra da diğer siklus için çağrıldılar. Her siklus öncesinde hemogram, tam idrar tetkiki, kan biyokimya analizleri,

Tablo 1. İlaç Uygulama Şeması

Zaman (saat)	İlaçlar
1. gün	0 Ondansetron 3x8 mg amp IV+deksametazon 20 mg amp IV veya Metoklopramid 3x1 mg/kg IV+deksametazon 20 mg amp IV
	0.5 %5 dekstroz 1000 cc No I IV
	2.5 Isolayt 1000 cc No I+sisplatin 70 mg/m ²
	2.5 furasemide 40 mg amp IV bolus
	3.5 %5 dekstroz 500 cc NoI+ etoposid 70 mg/m ² IV, enfüzyon
2,3,4 günler	0 Ondansetron 3x8 mg IV + deksametazon 20 mg amp IV veya Metoklopramid 3x1 mg/kg IV + deksametazon 20 mg amp IV
	0.5 % 5 dekstroz 500 cc No I + etoposid 70 mg/m ² IV, enfüzyon 45 dk. gidecek şekilde

EKG ve akciğer grafisi tekrar edildi. Gereğinde toraks ve beyin BT, batin USG, kemik sintigrafisi tetkikleri ve bronkoskopileri tekrarlandı.

Hastalar 2. Siklus sonrasında yanıt, her siklus sonrasında da toksisite için değerlendirildiler. Yanıtı olan hastalarda kemoterapi 6 sıklusa tamamlandı. Progresyon izlenenlerde tedavi sonlandırıldı.

Yanıtların değerlendirilmesi kemoterapi sonrası en az 4 hafta süre ile tüm radyolojik bulguların kaybolması tam yanıt, tümör boyutlarında en az 4 hafta süre ile diğer bölgelerde progresyon yada lezyon olmadan %50 veya daha fazla azalmanın olması kısmi yanıt, tümör boyutlarında %50'den az küçülme veya %25'ten az büyüme stabil hastalık, %25'in üzerindeki büyüme progresif hastalık olmak üzere standart WHO kriterlerine göre yapıldı.

Hastaların son sağlık durumları ve eğer yaşamıyorlarsa ölüm tarihleri hastane kayıtlarından ve mektup ya da telefon ile ulaşılabilen hasta yakınlarından öğrenildi. Sağkalım süresi patolojik tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak ay cinsinden belirlendi. Kemoterapi sırasında gözlenen toksisiteler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre ve yaşam süresi analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı (9).

BULGULAR

Şubat 2000-Ekim 2002 tarihleri arasında küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan ve yaygın hastalık evresinde olan 26 hasta çalışmaya alındı.

Hastalar tedaviye yanıt, yaşam süresi ve toksisite açısından değerlendirildi. Yaş ortalamaları 58.65 (yaş aralığı 42-76) idi. Performans durumu 21 hastada 1, 5 hastada 2 olarak saptandı. 3 hastada (%11.5) vena kava superior sendromu (VCSS) saptandı. Hastaların 15'i (%57.7) 60 yaş altındayken, 11 hasta

(%42.3) 60 yaş ve üzerindeydi. Hastaların özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların özellikleri

Değerlendirilen Hasta		26
Yaş Ortalaması		58.65
Yaş Aralığı		42-76
Cinsiyet E/K	n	%
Erkek :	25	96.15
Kadın :	1	3.85
Performans Durumu (ECOG'a göre)		
0	-	-
1	21	80.76
2	5	19.24
3	-	-
VCSS		
Var	3	11.55
Yok	23	88.45

Hastalara toplam 111 kemoterapi siklusu uygulanmış olup hastalara göre siklus sayılarının dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların kemoterapi sikluslarına göre dağılımları

Siklus Sayısı	Hasta Sayısı (n)	Toplam Siklus (%)
6	12	64.86
5	2	9.00
4	-	-
3	5	13.51
2	7	12.63
Toplam	26	111 (%100)

Yanıtların Değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan 26 hastanın hepsinde yanıt değerlendirmesi yapıldı. Alınan yanıt oranları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Yanıt değerlendirmesi

Yanıt	Hasta Sayısı	Toplam (%)
Tam Yanıt	-	-
Kısmi Yanıt	19	73,07
Stabil Hastalık	4	15,40
Progresif	3	11,53

Hastaların %15,4'ünde stabil, %11,5'inde progresif hastalık saptanmıştır. Kısmi yanıt oranı %73 iken hiçbir hastada tam yanıt gözlenmemiştir.

Metastaz Bölgeleri:

Saptanan uzak organ metastazları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastalarda saptanan metastaz bölgeleri

	Hasta Sayısı (n)	Toplam (%)
Karaciğer	15	51.72
Beyin	7	24.13
Kemik	3	10.34
Sürenal	2	6.89
Karşı Akciğer	1	3.46
Cilt	1	3.46

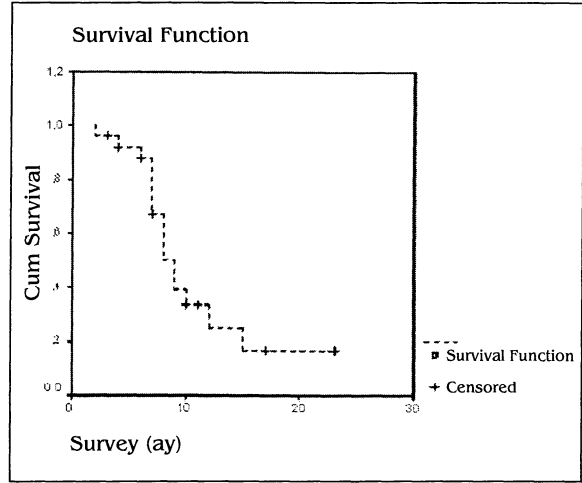
1 hastada karaciğer ve beyin, 1 hastada karaciğer ve cilt, 1 hastada da beyin ve sürenal metastazı birlikte görülürken, en sık metastaz yeri %51.72'lik oranla karaciğer olmuştur.

Toksisitelerin Değerlendirilmesi:

Hematolojik toksisite olarak en sık %29.71 oranında nötropeni gözlemlendi. Grade 4 nötro-

peni %3.6 oranında gözlenirken hem grade 4 anemi, hem grade 4 trombositopeni %2 oranlarında saptandı. Grade 3-4 anemi ve trombositopeni %3.6, grade 3-4 nötropeni %9 oranında gözlemlendi. Nonhematolojik toksisitelerden en sık bulantı-kusma görüldü (%50.43). Hastalarda gözlenen hematolojik ve nonhematolojik toksisiteler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Yaşam Süresi Analizleri:



Şekil 1. Tüm olguların yaşam süresi analizi (Kaplan-Meier yöntemiyle).

Tablo 6. Sisplatin-Etoposid kombinasyonu sonrasında izlenen toksisiteler

Toksisiteler WHOgrade	Siklus Sayısı(%) (n=111)			
	1	2	3	4
Nötropeni	10(%9)	13(%11.71)	6(%5.40)	4(%3.60)
Anemi	11(%9.90)	8(%7.20)	2(%1.80)	2(%1.80)
Trombositopeni	9(%8.10)	9(%8.10)	2(%1.80)	2(%1.80)
Bulantı-Kusma	28(%25.22)	13(%11.71)	11(%9.90)	4(%3.60)
Nefrotoksosite	1(%0.90)	2(%1.80)	-	-
Hepatotoksosite	1(%0.90)	1(%0.90)	-	-
Nöropati	1(%0.90)	1(%0.90)	-	-
Alopesi	16(%14.41)	11(%9.90)	28(%25.22)	-
Alerji	-	-	-	-
Kardiyotoksosite	-	-	-	-

Değerlendirmeye alınan 26 hastada ortalama yaşam süresi 10.96 ± 1.47 ay (%95 güven aralığı 8.09-13.84 ay) ve 1 yıllık yaşam oranı %25 olarak bulundu (Şekil 1).

TARTIŞMA

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) en agresif ve letal kanser tiplerinden biridir, erken bölgesel ve uzak metastaz eğilimi yüksektir (10). Semptomların ortaya çıkmasıyla tanı arasındaki interval KHAK'ta genellikle KHDAK'tan daha kısadır. Tanı konduğunda genellikle yayılmıştır ve cerrahi veya radyoterapi (RT) ile tek başına kür mümkün değildir. Tedavi edilmeden bırakılırsa, KHAK hızla ölümlü sonuçlanır, hastaların çoğu 6 aydan az yaşarlar. Genellikle yaygın hastalık evresindeki olguların kemoterapiye tam yanıt verme şansı düşük, Ortalama yaşam süresi (OYS) kısa ve kür şansları çok azdır. Yaygın evre KHAK hastalarının ortalama sağkalım süresi 8 ay civarındadır (1-4,10). Sınırlı evre KHAK hastaları için 5 yıllık sağkalım oranı da %5-10 arasında değişmektedir. Uygulanan standart kemoterapötik rejimlerle başlangıçta yüksek objektif yanıt oranları sağlanabilmektedir (%50-80), fakat bu yüksek tümör yanıt oranları sağkalıma önemli bir uzama şeklinde yansımamaktadır. Başarılı olan ilk tedaviden sonra KHAK hastalarının büyük

çoğunluğunda tümör rekürrensi gelişmektedir ve bu relaps gelişen hastalar sıklıkla kısa bir süre içinde hastalık progresyonuyla kaybedilmektedir.

1970 yıllarında kemoterapi uygulamasından önce destek tedavisi ile yaygın hastalıkta medyan survi 1.5-2 ay olarak saptanmıştır. Tek ajan kemoterapi ile survi 2 kat artmıştır. 3 siklus siklofosamid ile medyan survi 4 ay olmuştur. Kombine kemoterapi ile ise survi 4-5 kat artmıştır. Etoposidin yalnız başına veya Sisplatin ile birlikte faz II KHAK tedavisi çalışmalarında kullanılması ilk kez 1984 yılında Evans ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Etoposid tek başına kullanıldığında %6 kısmi yanıt, 9 hafta medyan survi elde edilirken, Sisplatin ile kombine edildiğinde %42 kısmi yanıt, 17 hafta medyan survi elde edilmiştir (11-14).

Tablo 7'de görüldüğü gibi yapılan faz 2 çalışmalarda yanıt oranı %35-83, medyan yaşam oranı 7.3-12.5 ay olarak saptanmıştır (23). Türkiye'de yapılan Uslu'nun çalışmasında yanıt oranı %57, medyan yaşam oranı 6.9 ay, Yılmaz'ın çalışmasında ise yanıt oranı %66, medyan yaşam oranı 15 ay olarak saptanmıştır (21,22). Bizim çalışmamızda yanıt oranı %73.07, medyan survi 10.9 ay olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Yaygın hastalık KHAK'da Sisplatin-Etoposid kemoterapi protokolünün Faz 2 çalışma sonuçları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı (%)	Medyan Survivans (ay)
Loehrer (15)	84	67	7.3
Roth (16)	148	61	8.6
Skarlos (17)	72	76	12.5
Ihde (18)	46	83	10.7
Pujol (19)	109	61	9.3
Schiller (20)	402	35	9.6
Yılmaz (21)	20	66	15
Uslu (22)	26	57	6.9
Narin	26	73	10.9

Pujol ve ark. (7)'nin yaptığı 19 çalışma ve 4054 hastayı içeren metaanalizde, KHAK'de sisplatin içeren rejimlerde, sisplatin içermeyen rejimlere oranla daha fazla yanıt oranı ve daha fazla sağkalım elde edildiği saptanmıştır.

Fukuoka ve arkadaşlarının yaptığı faz III çalışmada EP (etoposid-sisplatin), CAV (siklofosfamid, doxorubicin ve Vincristin) ve CAV/EP (alterne) kemoterapi protokolleri karşılaştırılmış. Cevap oranları sırası ile %78, %55, %78; medyan sağkalım sırası ile 9.9 ay, 9.9 ay, 11.8 ay olarak bulunmuştur. Medyan survi bakımından anlamlı fark yok iken CAV kolunda yanıt oranı diğer kollardan anlamlı olarak daha azmış (16). Benzer bir çalışma yapan Roth ve ark. EP kolunda %61, CAV kolunda %51, CAV/EP kolunda %59 yanıt oranı; EP kolunda 8,6 ay, CAV kolunda 8,3 ay, CAV/EP kolunda 8,1 ay medyan survi bildirmiştir. Yanıt oranı ve yaşam süresi açısından kollar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (16).

Pujol ve ark. (19)'nin çalışmasında ise EP ile PCDE (etoposid-cisplatin-siklofosfamid-4'-epidoxorubicin) karşılaştırılmış. EP kolunda yanıt oranı %48, medyan survi 9.3 ay olarak saptanırken, PCDE kolunda yanıt oranı %55, medyan survi 10.5 ay olarak saptanmış. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yazarlar PCDE kolunun hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemeden EP'ye göre daha iyi yanıt oranı ve daha iyi medyan survi elde edildiğini belirtmişlerdir.

Başlangıçtaki evre ne olursa olsun, KHAK tedavisinde doz yükseltilmesinin faydası ispatlanamamıştır. Prospektif randomize çalışmalar sık kullanılan kemoteröpetik ajanların "standart" indüksiyon dozunun üzerinde kullanılmasının sağ kalımı arttırmada yetersiz kaldığını göstermiştir (18,25,26).

KHAK'ta etkinliği olduğu gösterilen, tek ajan olarak aktivitesi yüksek yeni ajanlar bulun-

maktadır; bunlar arasında taksan grubu ajanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin gibi semisentetik vinca alkaloidleri, gemsitabin gibi yeni antimetabolitler ve topoizomeraz I inhibitörleri (topotecan ve irinotekan) bulunmaktadır. Bu ajanların first-line ve kurtarma kemoterapisinde kullanılmak üzere, hala devam eden faz I ve faz II çalışmaları bulunmaktadır (27-29).

Ettinger ve ark. (27), yaygın hastalık KHAK'ta first-line tedavide bir kola yeni ajanları, diğer kola PE uygulamışlar. Yeni ajanlar uygulanan kolda erken ölümler görülmüş ve her iki kolda medyan survi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Başka bir çalışmada KHAK'ta aktivitesi olan yeni ajanlardan topotecan ve paklitaksel'in ikinci basamak tedavide potansiyel aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bu yeni ajanların eklendiği kombinasyon tedavisi bazı olgularda da objektif yanıtta artışın yanısıra sağ kalımda iyileşme de sağlamıştır. Bu yeni ajanlarla kombinasyon tedavisinin etkinliğinin arttığı ve toksisitenin azaldığı anlaşılmaya başlanmıştır ve bazı bölgelerde bu yeni uygulamalar KHAK için yeni standart tedavi haline gelmektedir (28,29). Yeni kemoterapi ajanlarının KHAK tedavisinde rutin olarak kullanılabilmesi için Faz III çalışma sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir.

Yapılan sisplatin-etoposid kombinasyonlu faz II çalışmalarda grade 3-4 nötropeni %2-32, grade 4 trombositopeni %2-18, grade 3-4 anemi %7-18 oranında görülmüştür. Non-hematolojik toksisitelerden grade 3 nöropati %2, grade 3-4 bulantı-kusma %19 oranında gözlenmiştir (23). Fransız Kanseri Enstitüsü'nün yaptığı faz III randomize çalışmada EP kombinasyonunda PCDE kombinasyonuna nazaran özellikle grade 3-4 anemi ve trombositopeni anlamlı derecede daha az saptanmıştır (19). EP'nin VIP (Etoposid, İfosfamid, Sisplatin) ile karşılaştırıldığı bir diğer faz III

çalışmada grade 3-4 anemi EP kolunda anlamlı derecede daha az saptanmıştır (30). Bizim çalışmamızda grade 4 trombositopeni %1.8, grade 3-4 nötropeni %9, grade 3-4 anemi %3.6 oranında görülürken, nonhematolojik toksisite olarak da en sık %50.43 oranında bulantı-kusma izlenmiştir.

Sonuç olarak yaygın evre KHAK'li hastalarda sisplatin-etoposid rejiminin halen etkili ve tolere edilebilirliği yüksek bir kombinasyon olduğu gözlenmiştir. Bu kombinasyonla elde edilen yanıt oranları, yaşam süreleri ve toksisite oranları literatür bilgileri ile uyumlu olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Emri SA. Akciğer kanseri ve soliter pulmoner nodül. Barış İY (ed). Solunum hastalıkları. Ankara : Kent Matbaası; 1995: 307-29.
2. Aydın A. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Topuz E: Akciğer kanseri. 1995: 1-5.
3. Gönüllü U. Akciğer kanserleri. Numanoglu N (ed). Solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara: Öncü, 1997: 593-631.
4. Alican F. Kanser. İstanbul: Ata matbaası; 1993: 87-108.
5. Kosmidis PA, Samantas E, Founizilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D, for the Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials: Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Semin Oncol 1994; 21 (6): 23-30.
6. Urban T, Baleyte T, Chastang CL, Jeannin L, Delaval P, Zaegel M, Mornet M, Coetmeur D, Lebeau B, "Petites Cellules" Group: Standard combination versus alternating chemotherapy in small cell lung cancer: a randomised clinical trial including 394 patients. Lung Cancer 1999; 25: 105-13.
7. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? a meta-analysis of randomized trials of a cisplatin containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. Br J Cancer 2000; 83: 8-15.
8. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. Consensus report. Lung Cancer 1989; 5: 119-26.
9. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457- 81.
10. Murren T, Glatstein E, Pass HI. Small cell lung cancer: in De Vita VT Tr, Hellman, S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology ed 6. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2001(1): 983-1018.
11. Greco F.A, Hainsworth TD: Practical of aproaches to the treatment of patients with extensive stage small cell lung cancer. Semin Oncol 1994 (1): 3-6.
12. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemotler Rep 1973; 4: 31-42 Urban T, Chastang C, Lebas FX, duhamel JP, Adam G, Darse J. Brcchot JM, Lebeau B: The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small-cell lung carcinoma: a randomized study of 457 patients. Petites Cellules Group. Cancer 1999; 86: 2238-45.
13. Evans WK, Osoba D, Feld R et al. Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse of small cell lung cancer. T Clin Oncol 1985; 3: 65-71.
14. Evans WK, Osoba D, feld R, et al. VP-16 alone and in combination with small cell lung cancer. Cancer 1984; 53: 1461-6.
15. Loehrer PJ, Rynard S, Ansari R, et al. Etoposide, ifosfomide and cisplatin in extensive small cell lung cancer. Cancer 1983; 69: 669-73.
16. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, 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: 282-91.
17. Skarlos DV, Samantos E, Kosmidis P et al. Randomized comparison of etoposide- cisplatin versus etoposide carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5 (7): 601-7.
18. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12: 2002.
19. Pujol JL, Daures JP Riviere A, Quoix E, Debieuvre D, Le Chevalier T. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 2-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 300-8.
20. Schiller JH, Adak S, Cella D et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive stage small cell lung cancer: E 7593 a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114-22.
21. Yılmaz U, Yüksel M, Eroğlu Ö ve ark. KHAK' da Sisplatin-Etoposid kombinasyonu: faz 2 çalışması. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 1995; 9(2): 1-9.
22. Uslu Ö, Kaçar N, Tuksavul F ve ark. Küçük hücreli akciğer kanserinde hastalık evresi, histopatolojik subtip ve performans durumunun prognoza etkisi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2000;14(1): 22-33.
23. Hastürk S. Küçük hücreli akciğer kanserinde çok modellenli tedavi. Hastürk S, Yüksel M (ed). *Akciğer Kanseri*. İstanbul; Bilmedya Grup Yayınevi. 2000: 187-94
24. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, 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: 855-61.
25. Elias AD, Ayash L, Frei E III, et al. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 11: 1223.
26. Klastersky J, Sculier J, Ravez P, et al. A randomized study comparing a high and a standard dose of cisplatin in combination with etoposide in the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1780-6.
27. Ettinger DS, Fingelstein DM, Sarma RP, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1430.
28. Zochbauer-Muller-S, Pirker R, Huber H. Treatment of small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 1999; 10 (6): 83-91.
29. Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117 (1): 156-62.
30. Einhorn L, Loehrer P. Hoosier Oncology Group studies in extensive and recurrent small cell lung Seminars in Oncology. 1995; 22(1): 28-31.

Yazışma Adresi:

Dr. Özgür USLU
Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenişehir/İZMİR
Tel: 0232 433 33 33/560
E-mail: ozguruslu1972@hotmail.com
