

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisinde Kemoterapi Rejimleri ve Kemoterapi Rejimlerinde Yer Alan İlaçların Prognoza Etkisi

Mustafa Pehlivan, Uğur Yılmaz, Oya İtil, Mehmet Alakavuklar, Atilla Akkoçlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Akciğer Kanseri Grubu, İzmir

ÖZET

Kemoterapinin (KT) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tedavisinde etkinliğinin anlaşılmasına rağmen, en iyi rejimin hangisi olduğu konusunda kesin bir karara varılmamıştır. Bu çalışmada en az üç kür KT alan 153 KHAK olgusu değerlendirildiğinde, ortalama yaş 59 (29-79), hastaların 142'si erkekti, hastaların 74'ünde yaygın hastalık, 79'unda sınırlı hastalık bulunuyordu. Bu hastalardan düzenli kontrollere gelen ve en az 3 kür kemoterapi alan 153 olgu kemoterapi rejimlerinin etkinliğini araştırmak üzere geriye dönük olarak değerlendirildi. KT sonunda %46 hastada parsiyel yanıt ve %26 hastada tam yanıt sağlandı. Bu olgularda medyan sağ kalım (MS) süreleri 13.6 ay, 2 yıllık sağ kalım olasılığı (SO) %25 ve 5 yıllık SO %5 bulundu. CAV/EP alterne KT rejimi, alterne verilmeyen diğer CAV, CAE, EP KT rejimleriyle MS ve SO göz önüne alınarak karşılaştırıldığında, CAV/EP alterne KT rejiminin diğer rejimlere üstünlüğü saptanamadı (p=0.94). Sonuç olarak, standart doz KT rejimlerinin prognoz üzerinde küçük farklılıklar dışında benzer etkinliği vardır. İstatistiksel olarak önemli olmamasına karşın KT rejimlerinde etoposid bulunması MS süresinde belirgin yarar sağlamaktadır.

Toraks Dergisi, 2000;2:36-40

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli akciğer kanseri, kemoterapi rejimleri

ABSTRACT

Chemotherapy Regimens in the Treatment of Small-Cell Lung Cancer and Effect of Drugs Used in Chemotherapy Regimens on Prognosis

Although the effectiveness of chemotherapy in the treatment small-cell lung cancer (SCLC) has been reported previously, there is not a definite agreement on an ideal treatment regimen. In this study, 153 patients with SCLC (142 men, 79 with limited, 74 with disseminated disease) who received at least three cycles of chemotherapy (CT) were evaluated. The median age was 59 (29-79). Among these cases, 153 patients who were followed up regularly and given at least three cycles of CT treatment were evaluated retrospectively to determine the effectiveness of the treatment regimens. In these patients median survival time (ST) was found to be 13.6 months and 2-5 year survival rates were found to be 25% and 5% respectively. Complete remission was obtained in 26%, partial remission was obtained in 46% of patients at the end of CT. When alternate CAV/EP CT regimen was compared to other CAV, CAE and EP CT regimens with regard to median ST and survival rate, it was not found to be more effective (p=0.94). In conclusion, we observed that changes in CT regimens resulted in very small differences in prognosis of SCLC patients. When etoposide is included in CT regimen, there is an improvement in ST but not statistically significant.

Key words: Small-cell lung cancer, chemotherapy regimens

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %16-20'sini oluşturmaktadır. KHAK hızlı yayılım gösterdiği için, başlangıcından itibaren yay-

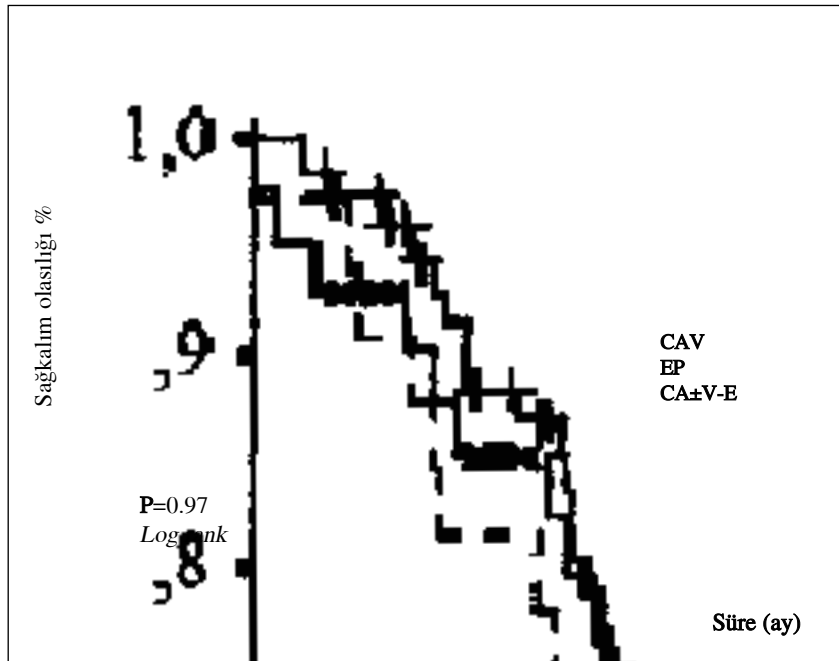
gın hastalık olarak kabul edilmekte ve kemoterapiye duyarlı olması nedeniyle, tedavisinde kemoterapi (KT) ağırlıklı bir yer tutmaktadır [1,2]. KT'nin KHAK tedavisindeki etkinliği anlaşılmış olsa da, en iyi rejimin hangisi olduğu konusunda kesin bir karar verilememiştir [3-10]. Şimdiye kadar gerçekleştirilen tedavilerde değişik kombinasyonların alterne olarak verilmesinin medyan sağkalım (MS) süresini iyileştirdiğine dair kuvvetli deliller bulunamamış olup, konu araştırmaya açıktır [11-15]. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Akciğer Kanseri Grubu tarafından Ekim 1990-Ekim 1998 tarihleri arasında izlenen ve histolojik olarak KHAK tanısı alan 187 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan düzenli kontrollere gelen ve en az 3 kür KT alan 153 olguda CAV/EP alterne KT rejiminin alterne verilmeyen diğer EP, CAV, CAE KT rejimleriyle MS süreleri ve sağkalım olasılığı (SO) göz önüne alınarak karşılaştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Akciğer Kanseri Grubu tarafından Ekim 1990-Ekim 1998 tarihleri arasında başvuran ve histolojik olarak KHAK tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hasta bilgileri için bilgi kaynağı olarak genel hastane dosyaları, Medikal Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları Anabilim dallarının arşiv dosyaları; doktorun hasta kabul notu, izlem notları, laboratuvar kayıtları, ilaç istek formları gibi dosyada bulunan tüm bilgiler, hastadan birincil olarak sorumlu doktor; hasta bilgileri konusunda yukarıdaki kaynaklar arasında uyumsuzluk varsa ya da dosya bilgileri yetersiz ise hastanın yattığı serviste ilgili hastadan ve sorumlu doktorlardan alınan bilgiler, Patoloji Anabilim Dalı arşivi ve tüm hastaların kendilerine ve/veya yakınlarına telefonla ulaşılarak hastanın sağkalımı hakkında bilgi alındı. KHAK tanısı alan her hastanın adı, soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti, dosya numarası, yattığı servis, yatış tarihi, adresi,

KT'YE YANIT	KT REJİMLERİ			
	Toplam n (%)	CAV/EP n (%)	EP n (%)	CA±V-E n (%)
TÜM OLGULAR	141	72	31	38
Progresyon	13 (9)	5 (7)	4 (13)	4 (10)
Stabil	27 (19)	14 (19)	4 (13)	9 (24)
Parsiyel	64 (46)	35 (49)	15 (48)	14 (37)
Tam	37 (26)	18 (25)	8 (26)	11 (29)
Objektif yanıt	101(72)	53 (73)	23 (74)	25 (66)
YAYGIN HASTALIK	66	35	9	22
Progresyon	10 (15)	4 (10)	2 (22)	4 (18)
Stabil	17 (26)	10 (28)	2 (22)	5 (23)
Parsiyel	35 (53)	21 (60)	4 (44)	10 (45)
Tam	4 (6)	1 (2)	1 (11)	2 (9)
Objektif yanıt	39 (59)	22 (62)	5 (55)	12 (54)
SINIRLI HASTALIK	75	37	22	16
Progresyon	3 (4)	1 (3)	2 (9)	0 (0)
Stabil	10 (13)	4 (10)	2 (9)	4 (25)
Parsiyel	30 (40)	15 (41)	11 (50)	4 (25)
Tam	32 (43)	17 (46)	7 (32)	8 (50)
Objektif yanıt	62 (83)	32 (87)	18 (82)	12 (75)

KT: kemoterapi; CA: siklofosamid, doksorubisin; V: vinkristin; P: sisplatin; E: etoposid; EP: etoposid, sisp latin; CAV/EP: siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve etoposid, sisp latinin alterne verilmesi; n: hasta sayısı



Şekil 1. KHAK'lı olgularda kemoterapi rejimlerine göre SO'lar.

telefon numarası, primer hastalığının tanısı: histolojik tanı, biyopsi numarası, primer hastalığının yaygınlığı: kraniyal, torasik, abdominal tomografi, kemik sintigrafisi ve/veya kemik iliği biyopsisi, tanıdan sonra aldığı KT rejimi, kaç kür aldığı, KT tarihleri, KT dozları, tedavi yanıtları, torasik radyoterapi, diğer palyatif ve/veya profilaktik radyoterapiler ve yanıtları, nüks varsa yer ve tarihleri, nüks sonu yapılan tedavi modaliteleri, son bilgi edinme tarihi ve ölüm tarihleri not edildi.

KT kombinasyonları CAV (siklofosamid 1000 mg/m²/1. gün, adriamisin 40 mg/m²/1. gün, vinkristin 1,4 mg/m²/1. gün), EP (etoposid 100 mg/m²/1.-3. gün, sisplatin 100 mg/m²/1. gün) ve CAE (siklofosamid 1000 mg/m²/1. gün, adriamisin 40 mg/m²/1. gün, etoposid 100 mg/m²/1.-3. gün) dozlarında ve şemasında olmak üzere kürler 21 günde tekrarlandı. İlk yanıt değerlendirmesi 3. kürden sonra ilgili tetkiklerin tekrarı ile yapıldı. Yanıt değerlendirmesinde, DSÖ ölçütlerine göre "tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresyon" tanımlamaları kullanıldı [16]. Sınırlı hastalıkta (SH) KT ve torasik radyoterapi (4. kürden sonra), yaygın hastalıkta (YH) ise KT ve gerekli olan olgularda palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı.

Bu çalışmada CAV/EP alterne KT rejimi, alterne verilmeyen diğer EP, CAV, CAE KT rejimleriyle MS süreleri ve SO'lar dikkate alınarak karşılaştırıldı.

İstatiksel değerlendirmede gruplar arasındaki farklar için SPSS'te c², MS süresi ve SO'lar için Log-Rank testi uygulandı.

SONUÇLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Bilim dalına Ocak 1990-Ekim 1998 yılları arasında başvuran ve histolojik olarak KHAK tanısı alan 187 hastadan en az 3 kür KT süresince düzenli kontrollere gelen 153 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların medyan yaşı 59 (29-79) ve 142'si (%92.8) erkektir. Hastaların %47.7'si (74) YH, %52.2'ü (79) SH evresindedir. Yanıt değerlendirilmesi yapılan 141 olgu incelendiğinde kombine KT ± torasik RT ile %26 tam, %46 parsiyel yanıt elde edilirken %9 progresyon ve %19 oranında stabil hastalık saptanmıştır. YH ve SH gruplarında ise sırasıyla %6-43 tam, %53-40 parsiyel yanıt, %15-4 progresyon ve %26-13 stabil hastalık saptanmıştır.

Kombine KT'lerden CAV/EP alterne, EP, CAV ve CAE rejimlerinin tüm olgularda, YH ve SH'ta yanıt oranları Tablo 1'de verilmiştir. Yanıt oranları karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlam saptanmamıştır (p>.05).

Bu hastalardan düzenli kontrollere gelen 153 olgu, KT'lerin etkinliğini araştırmak üzere incelendiğinde kombine KT±torasik RT ile MS süresi 13.6 ay, 2 yıllık SO %25, 5 yıllık SO ise %5 bulunmuştur. YH ve SH gruplarında ise sırasıyla MS süreleri 8.4 ve 17.6 ay, 2 yıllık SO %4 ve %37 ve 5 yıllık SO %0 ve %9 olarak saptanmıştır. CAV/EP alterne, EP, CAV ve CAE rejimleri ve ayrıca rejimlerde etoposid, sisplatin ve antrasiklin olup olmamasına göre tüm olgularda, YH ve SH'de MS süreleri ve 1, 2 ve 5 yıllık SO'lar Tablo 2 ile Şekil 1'de verilmiştir. Her kemoterapötik ilaç tek tek ele alınarak yapılan değerlendirmede etoposidli KT alanlarda MS süresi 14.1 ay, 1 yıllık SO %62 ve 2 yıllık SO %27'di. Bu değerler diğer kemoterapötik ilaçlarda sırasıyla siklofosamidde 13.9 ay, %54 ve %25; antrasiklinde 14 ay, %60 ve %23; sisplatinde 14 ay, %56 ve %25; vinkristinde 14 ay, %62 ve %26'ydi. Kombine KT'ler içinde ve rejimlerde etoposid, sisplatin ve antrasiklin olup olmamasına göre MS süreleri karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>.05).

Tablo 2. KHAK'lı olgularda MS VE SO'lar

	n (ex)	MS (ay)	1 yıllık SO (%)	2 yıllık SO (%)	Log Rank P
Tüm Olgular	153 (98)	13.6	59	25	
[CAV/EP]	77	14.1	61	24	.94
[EP]	34	12.2	55	27	.93
[CA±V-E]	42	13.1	54	17	.82
Siklofosamid içeren KT	119	13.9	54	25	.78
Vinkristin içeren KT	105	14.0	62	26	.75
Etoposid içeren KT	125	14.1	62	27	.61
Sisplatin içeren KT	111	13.5	56	25	.52
Antrasiklin içeren KT	119	13.9	60	23	.93
Yaygın Hastalık	74 (49)	8.4	35	4	
[CAV/EP]	40	8.2	32	7	.66
[EP]	11	8.5	20	0	.40
[CA±V-E]	23	12.6	40	0	.83
Sınırlı Hastalık	79 (49)	17.6	77	37	
[CAV/EP]	37	17.2	87	39	.78
[EP]	23	23.3	71	42	.98
[CA±V-E]	19	17.2	81	41	.70

CA: siklofosamid, doksorubisin; V: vinkristin; P: sisplatin; E: etoposid; EP: etoposid, sisplatin; CAV/EP: siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve etoposid, sisplatinin alterne verilmesi; n: hasta sayısı; KT: kemoterapi; RT: radyoterapi

Bu hastalardan en az 3 kür KT sonunda yanıt değerlendirilmesi yapılan ve düzenli kontrollere gelen 141 olgu değerlendirildiğinde, kombine KT±torasik RT ile 37 hastada (%26) tam yanıt elde edilmiştir. Tam yanıt alınan olguların MS süresi 26.1 ay ve 2 yıllık SO %54 olarak bulunmuştur. Nüks gösteren olgularda MS süresi nüksten sonra 2.6 ay ve 6 aylık SO ise %22'dir.

TARTIŞMA

KT'nin KHAK tedavisinde etkinliğinin anlaşılmasına rağmen en iyi rejimin ne olduğuna kesin karar verilememiştir. İlk kez siklofosfamidin bu hastalıkta etkili olduğu ve hastaların MS sürelerini uzattığının gösterilmesinden sonra, KT rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kombine rejimlerin tek ajanlara üstünlüğü saptandıktan sonra ise bu hastalıkta kombine KT devri başlamıştır. 1970'li yıllarda siklofosfamidli kombine rejimler kullanılmaya başlanarak siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin (CAV) en etkili rejim kabul edilmiştir. Bu rejimle yüksek oranda yanıt ve MS süresinde uzama ve daha çok uzun süreli SO sağlanmıştır [2-5].

Etoposidin etkinliği saptanınca kombinasyonlara girmeye başlamış ve rastgele yöntemli çalışmalarda etoposid içeren kombinasyonlar etkili bulunmuştur [7-9]. Özellikle etoposid ve sisplatin (EP) kombinasyonu çok etkili bir rejim olarak görülmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. CAV rejimine benzer MS vermesi ve nispeten az toksik olmasından dolayı EP rejimi, KHAK tedavisinde standart indüksiyon KT'si haline gelmiştir [17-19]. Ancak, kombine KT ile hastalığın şifası mümkün olmamıştır. Son yirmi yılda yapılan araştırmalarla, çok az sayıda yeni ilaç bu hastalıkta etkili bulunabilmiştir. Tedavi etkinliğini artırmak için alterne, ardışık KT protokolleri, standart protokole yeni ilaçların eklenmesi, yüksek doz KT, KT'nin RT ve cerrahi ile desteklenmesi gibi yaklaşımlar vardır.

Alterne KT protokolü, çapraz reaksiyon vermeyen iki KT protokolünün arka arkaya değiştirilerek, ardışık KT protokolü ise bir tanesinin birkaç kez belli aralıklarla verilip sonra diğerinin birkaç kür uygulanmasıdır. Goldie-Coldman hipotezine göre bir tümörde rezistans, klonların ortaya çıkma olasılığı, tümörde aktif olarak bölünen hücre sayısı ile doğru orantılıdır [20,21]. Bu hipoteze dayanılarak tedavinin başlangıcında (yani tümör hücre sayısının en az olduğu erken dönemde) etkili ve farklı etki mekanizmaları olan bir çok ilacın birlikte kullanılması ile ilaç direncinin önlenileceği ileri sürülmektedir. Ancak, bu ilaçların birlikte kullanılması ile toksisite arttığı için rejimlerin dönüşümlü ya da ardışık olarak kullanılması tercih edilmektedir.

Bu konuyla ilgili ileriye dönük rastgele yöntemli çalışmalardan ilki olan Kanada çalışmasında, dönüşümlü rejim

ile YH'de MS süresinde anlamlı olarak uzama sağlandığının gösterilmesine karşın CAV ile CAV/EP karşılaştırılmış, ancak EP ile karşılaştırma yapılmamış ve SH'si olan olgular çalışmaya alınmamıştır [11]. Japonya'da yapılan çalışmada da, her üç rejim YH'de karşılaştırılmış, YH'si olanlarda dönüşümlü tedavi lehine fark saptanmıştır [12]. Kanada grubunun bir başka çalışmasında ise her üç rejim karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmamıştır [13]. Hem Kanada, hem de Japonya çalışmalarında MS süresindeki kazanım, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, 6-8 hafta gibi kısa sürelerdir. Southeastern Cancer Study (SECS) grubunun daha geniş kapsamlı ileriye dönük rastgele yöntemli çalışmasında hem SH hem de YH'si olanlarda; CAV, EP ve CAV/EP karşılaştırılmış ve gruplar arasında sağkalım bakımından fark saptanmamıştır [14].

Bu çalışmada da tüm olgular değerlendirildiğinde standart doz kombine KT±radyoterapi ile MS süreleri 13.6 ay, 2 yıllık SO %25 ve 5 yıllık SO %5 olarak bulundu. YH ve SH gruplarında ise sırasıyla MS süreleri 8.4 ve 17.6 ay, 2 yıllık SO %4 ve %37 ve 5 yıllık SO %0 ve %9 olarak saptandı. Hem SH hem de YH-KHAK'de, CAV/EP alterne KT rejimi alterne verilmeyen diğer EP, CAV, CAE KT rejimleriyle MS süreleri ve SO göz önüne alınarak karşılaştırıldığında CAV/EP alterne KT rejiminin diğer rejimlere üstünlüğü saptanamadı (p=0.94). Sonuç olarak, standart doz KT rejimlerinin MS süresi üzerinde küçük farklılıklar dışında benzer etkinliği vardır. İstatistiksel olarak önemli olmamasına karşın, KT rejimlerinde etoposid bulunması MS süresi ve SO'da belirgin yarar sağlamaktadır.

Bu çalışmaların tümü değerlendirildiğinde alterne KT rejimleri önemli bir MS avantajı sağlamamaktadır. Bunun açıklamalarından biri, alterne verilme hipotezinin geçerli olmamasıdır. Hipotezin gerektirdiği şartlar uygun KT rejimleri ile yerine getirilmediğinden, bu hipotezin doğruluğu tartışılmaktadır. Bu çalışmalarda CAV'de tam yanıt %7, EP'de %15, progressif hastalık oranı ise sırasıyla %22 ve %23'tü. Bu rejimlerle yüksek oranda tam yanıt elde edilememektedir. Bu hipotez yüksek oranda tam yanıt oranları elde edilen ve çok daha az çapraz reaksiyon veren rejimler kullanılarak araştırılmalıdır. EP, CAV, EP/CAV alterne protokollerini karşılaştıran çalışmalarda, YH aşamasında her üç grupta benzer MS süreleri elde edilmiştir (8-9 ay). SH'de ise bu süreler EP protokolüyle ortalama 11.7 ay, CAV ile 12.4 ay, alterne KT protokolüyle 16.8 aydır. Furu-se ve arkadaşlarının çalışmasında SH ve YH'de benzer MS süreleri elde edilmiştir. Alterne ve ardışık KT protokolleri SH grubunda etkili görünmesine karşın, YH grubunda önemli bir yarar sağlamamaktadır [15]. Bunun nedeni SH'de tümörün tedaviye daha duyarlı olması ve tedavideki küçük etkinlik farklarının bile bu grupta ortaya çıkmasıdır.

Şimdiye kadar gerçekleştirilen tedavilerde değişik kombinasyonların alterne olarak verilmesinin MS süresini iyileştirdiğine dair kuvvetli deliller bulunamamış olup konu araştırmaya açıktır.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer, statistics, 1998. *Cancer J Clin* 1998; 48:6-48.
2. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung Cancer. *Lancet* 2000; 355:479-85.
3. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small-cell lung cancer: A perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988; 15:278-99.
4. Morsytn G, Ihde DC, Lichter AS, et al. Small cell lung cancer 1973-1983: Early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:515-39.
5. Johnson DH, Greco FA. Small cell carcinoma of the lung. *Crit Rev Oncol Hematol* 1986; 4:303-36.
6. Viallet J, Ihde DC. Small carcinoma of the lung: Clinical and biological aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 1991; 11:109-35.
7. Hong WK, Nicaise C, Lawson R. et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1989; 7:450-9.
8. Einhorn LH, Greco A, Wampler G, et al. Cytosin, adriamycin, etoposide versus cytosin, adriamycin, vincristine in the treatment of small lung cancer. *Am Soc Clin Oncol* 1987; 6:168.
9. Jeff JR, Everson L, Thernean TM, et al. Treatment of limited stage small cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine with or without etoposide. *J Clin Oncol* 1990; 8:33-9.
10. Karahacıoğlu E, Altınbaş M, Ünal A ve ark. İleri Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi Sonuçlarımız. *Türkiye Tıp Dergisi* 1998;5:22-5.
11. Evans WK, Feld R, Murray N, et al. Superiority of alternating noncross resistance chemotherapy in extensive small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 107:451-8.
12. Fukuoko M, Fruse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternating of regimens in small cell lung cancer. *L Nath Can Inst* 1991; 83:855-61.
13. Feld R, Evans WK, Coy P, et al. Canadian multicentric administration trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross resistant chemotherapy combinations in patients with limited small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987; 5:1401-9.
14. Roth BJ, Johnson DN, Einhorn LH, et al. Randomize study of cyclophosphamide plus doxorubicin and vincristine versus etoposide plus cisplatin versus alternating of these two regimens in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:282-91.
15. Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2126-33.
16. World Health Organization: WHO Handbook For Reporting Results of Cancer Treatment. Genova: World Health Organization, Publication No. 48,1979.
17. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP16 and cisplatin as first line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:1471-7.
18. Sierocki JS, Hilaris BS, Hopfan S, et al. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) and VP 16-123: An active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1593-7.
19. Wilke H, Acterrath W, Schmoll H, et al. Etoposide and split dose cisplatin in small cell lung cancer *Am J Clin Oncol* 1988; 11:572-878.
20. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:439-49.
21. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1727-33.