

İleri ve Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sisplatin – Gempitabin Kombine Kemoterapi Etkinliğinin Sisplatin – Etoposid Kombine Kemoterapisi ile Karşılaştırılması

Bülent Özbay, Orhan Altınöz, Ayten İşlek, Bünyamin Sertoğullarından

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

İleri ve Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sisplatin – Gempitabin Kombine Kemoterapi Etkinliğinin Sisplatin – Etoposid Kombine Kemoterapisi ile Karşılaştırılması

Bu çalışmada amaç, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının sisplatin-gempitabin (PG) kombine kemoterapi rejiminin etkinliğini ve toksisitesini, sisplatin-etoposid (PE) kombine kemoterapisi ile karşılaştırmaktır. Çalışmada 2'si kadın, 16'sı erkek toplam 18 hasta PG grubunu, 5'i kadın, 12'si erkek toplam 17 hasta PE grubunu oluşturdu. Toplam 35 hasta değerlendirildi. PG grubunda 9 hasta evre 3b, 9 hasta evre 4; PE grubunda 12 hasta evre 3b, 5 hasta evre 4 idi. PG grubunda gempitabin 1250 mg/m² 1 ve 8. gün, sisplatin 80 mg/m² 1.gün IV olarak, PE grubunda etoposid 100 mg/m² 1., 2. ve 3. gün, sisplatin 80 mg/m² 1.gün IV olarak uygulandı. PG grubunda tedaviye yanıt oranı %33.3, PE grubunda %41.1 olarak saptandı (p>0.01). Median sağkalım her iki grupta 5 ay olarak bulundu. Bir yıllık sağkalım oranı PG ve PE grubunda sırasıyla %16.6 ve %17.6 idi. En sık görülen yan etki grade 2-3 bulantı-kusma olup 11 olguda (%64.7) PE grubunda, ikinci sık yan etki grade 1-2 anemi 7 olguda (%38.8) PG grubunda ve bir olguda (%5.8) grade 1 nefrotoksitesite PE grubunda görüldü. Sonuç olarak evre 3b ve evre 4 KHDAK olgularında PE grubunda kısmi yanıt oranları PG grubuna göre daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Her iki grupta median sağkalım ve bir yıllık sağkalım oranı benzer olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kemoterapi, sisplatin, gempitabin, etoposid

Geliş tarihi: 18.12.2005

Kabul tarihi: 12.06.2006

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Cis-platin – Gemcitabine Combination With Cis-platin – Etoposide in Advanced and Locally Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer

In this study, we aimed to compare the efficacy and toxicity of cis-platin – gemcitabine (PG) combination with cis-platin – etoposide (PE) in advanced and locally advanced nonsmall cell lung cancer. PG treatments were given to 18 patients (2 females, 16 males) and PE to 17 patients (5 females, 12 males), totally 35 patients stage III b or IV. Combination chemotherapies of cis-platin at a dose of 80 mg/m² on day 1, gemcitabine 1250 mg/m² on day 1 and 8, and etoposide 100 mg/m² 1st, 2nd, and 3rd days, were administered. Overall response rates were found 33.3% and 41.1% in PG and PE, respectively (p>0.01). Median survival was 5 months in both groups. One year survival was found to be 16.6% in PG group and 17.6% in PE group. Nausea and vomiting were the most frequent side effects of PE group in a rate of 64.7% (in 11 cases) followed by anemia 38.8% (in 7 cases) in PG group, and nephrotoxicity 5.8% (in one case) in PE group. As a result although we have found partial response advantage for PE combination, but not statistically significant, there was no median or one year survival advantage between both groups.

Keywords: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, cisplatin, gemcitabine, etoposide

Received: 18.12.2005

Accepted: 12.06.2006

GİRİŞ

Akciğer kanserinin yaklaşık olarak % 80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmakta ve KHDAK'li olguların % 70'i tanı konduğunda lokal ileri veya metastatik evre olarak değerlendirilmektedir [1]. İleri evre KHDAK'de kemoterapi sonuçları son zamanlara kadar çelişkili idi [2]. İleri evre KHDAK'li vakalarda kemoterapinin yaşam süresini artırıp artırmadığı ile ilgili yapılan 4 meta analiz çalışmasında, kemoterapinin yararlı olduğu

gösterilmiştir [3-6]. Akciğer kanserlerinde sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin destek tedavisinden üstün olduğu ve kısa da olsa yaşam süresinde avantaj sağladığı yapılan metaanalizlerle gösterilmiştir [4,7-9]. Çalışmamızda ileri evre KHDAK'de sisplatin-gempitabin (PG) kombine kemoterapi etkinliğinin sisplatin-etoposid (PE) kombine kemoterapisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Göğüs Hastalıkları kliniğine 2000- 2004 tarihleri arasında yatırılan ve histopatolojik olarak KHDAK tanısı alan

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Bülent Özbay, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 65200 Van-Türkiye, Tel: +90 432 2150474, e-posta: drbulentozbay@hotmail.com

Tablo I. Hasta özellikleri

	Sisplatin-Gemcitabin		Sisplatin-Etoposid	
	Sayı=18	%	Sayı=17	%
Cinsiyet				
Kadın	2	11.1	5	29.4
Erkek	16	88.9	12	70.6
Yaş				
Medyan	55.6		58.9	p>0.05
Aralık	39-73		46-75	
Evre				
IIIb	9	50.0	12	70.5
IV	9	50.0	5	29.1
Histoloji				
Epidermoid	8	44.4	12	70.59
Adenokanser	9	50.0	4	23.53
Tip ayrımı yapılamayan	1	5.5	1	5.8
ECOG				
0-1	13	72.2	14	82.3
2	5	27.8	3	17.7

hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada 2'si kadın,16'sı erkek toplam 18 hasta PG grubunu, 5'i kadın,12'si erkek toplam 17 hasta PE grubunu oluşturdu, toplam 35 hasta değerlendirildi. PG grubunda 9 hasta evre 3b, 9 hasta evre 4, PE grubunda 12 hasta evre 3b, 5 hasta evre 4 idi. Çalışmaya alınma kriterleri şunlardı; performans durumu "Eastern Cooperative Oncology Group" ECOG 0-2, beklenen yaşam süresi 3 aydan fazla olan, beyaz küre> 3000/ml, trombosit>100.000/L, Hb>10 g/dl, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olanlar, ağır kardiyovasküler, nörolojik ve metabolik hastalığı olmayanlar. Çalışmaya küçük hücreli akciğer kanseri, opere edilebilir evredeki KHDAK, radyoterapi uygulanan olgular, vena kava superior sendromu, konjestif kalp yetmezliği öyküsü bulunan olgular alınmadı.

Evrelendirme için kemoterapiden önce tüm olgulara, fizik muayene, akciğer grafisi, bronkoskopi, bilgisayarlı toraks ve beyin tomografisi, abdominal ultrasonografi ve bazı olgularda kemik sintigrafisi yapıldı. PG grubunda gemcitabin 1250 mg/m² 1 ve 8. gün, sisplatin 80 mg/m² 1.gün İV olarak, PE grubunda etoposid 100 mg/m² 1., 2. ve 3. gün, sisplatin 80 mg/m² 1.gün İV olarak uygulandı. Profilak-

tik antiemetikler (5-HT₃ antagonistleri) ve deksametazon infüzyon öncesi rutin olarak uygulandı. Akciğer kanseri tanısı 23 olguda bronkoskopi ile alınan biyopsiler ile, altı olguda plevra biyopsisi ve plevra sıvı sitolojisi ile, üç olguda transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile, bir olguda da lenf bezi biyopsisi ile konuldu.

Kemoterapi endikasyonu konan tüm olgularda yanıt değerlendirmesi yapıldı. Yanıt alınan veya stabil seyreden olgularda kemoterapi 4 ile 6 kür'e tamamlandı. Tam yanıt; herhangi bir yeni lezyon olmaksızın hastalığın tüm bulgularının en az 28 gün boyunca kaybolması, kısmi yanıt; ölçülebilen tümörün birbirine dik iki çapında tedavi sonrası %50 den fazla küçülme olması, stabil hastalık; ölçülebilen lezyonda %50 den daha az bir küçülme veya %25 ten az artış olması, progresyon ise tedavi sonrasında yeni lezyonların ortaya çıkması veya mevcut lezyon çapında %25 veya daha fazla artış olması olarak değerlendirildi [8]. Sağkalım süresi, tedavinin ilk gününden ölüme kadar geçen süre; yanıt süresi, yanıt alındıktan sonra veya hastalık stabil seyrederken progresyon görüldüğü tarihe kadar geçen süre; progresyona kadar geçen süre, tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre; erken progresyon, tedavi başlangıcından itibaren 6 hafta içinde progresyon olması olarak kabul edildi. İstatistiksel yöntem olarak Z-testi, t-testi ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kaplan Meier sağkalım analizi yapıldı.

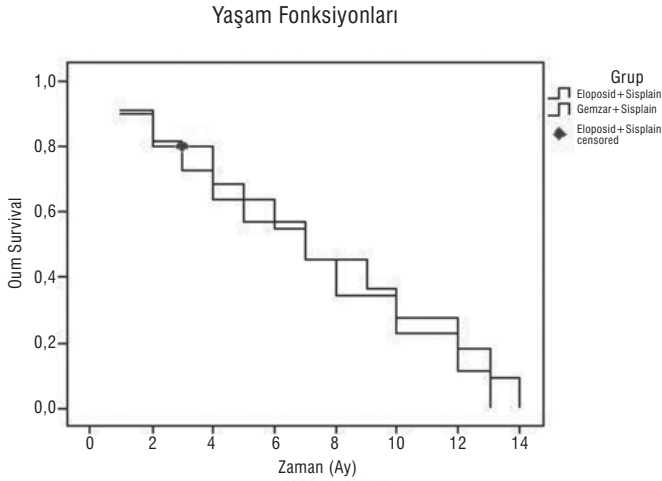
BULGULAR

Kemoterapi alan PG ile PE olgularının özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

PG grubundaki evre 4 dokuz olgudan 5'i karaciğer, 3'ü beyin ve 1'i karşı akciğer, PE grubundaki evre 4 beş olgudan 2'si karaciğer, 1'i karaciğer ve sürrenal, 1'i beyin, 1'i de plevra metastazı yapmıştı. PG grubundaki olgulara 52 kür uygulandı, ortalama kür sayısı 2.88 idi ve üç olgu 6 kürü tamamladı. PE grubundaki olgulara 54 kür uygulandı, ortalama kür sayısı 3.17 idi ve dört olgu 6 kürü tamamladı. Çalışmada elde edilen tedavi yanıtları Tablo II'de verilmiştir. PG grubunda median sağkalım süresi 5 ay, PE grubunda 5 ay olup benzerdi. Bir yıllık sağkalım oranı PG ve PE grubunda sırasıyla %16.6 ve %17.6 olarak bulundu. PG grubunda tedaviye yanıt oranı %33.3, PE grubunda

Tablo II. Tedavi yanıtları

	Sisplatin-Gemcitabin			Sisplatin-Etoposid			p
	IIIb	IV	Toplam (%)	IIIb	IV	Toplam (%)	
Tam yanıt	-	-	-	-	-	-	-
Kısmi yanıt	3	3	6 (33.3)	6	1	7 (41.1)	>0.01
Stabil hastalık	3	2	5 (27.7)	2	3	5 (29.4)	>0.01
Progresyon	3	4	7 (38.8)	4	1	5 (29.4)	>0.01



Şekil 1. Kaplan – Meier sağkalım eğrisi

%41.1 olarak saptandı ($p>0.01$). PE grubunda kısmi yanıt oranları PG grubuna göre daha iyi olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.01$). Her iki grupta en sık görülen yan etki grade 2-3 bulantı-kusma olup (Tablo III) PE grubunda PG grubuna göre daha sık olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.01$). Evre 3b ve 4'te alınan yanıtlar (kümülatif sağkalım) ve sağkalım (ay) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 1).

TARTIŞMA

Günümüzde evre 1 ve 2'de KHDAK'ın bilinen tek küratif tedavisi cerrahidir, ancak tüm KHDAK olgularının % 30'dan azı tanı konulduğunda opere edilebilir sınırlarda olmaktadır. Evre 3b olgularında ise standart tedavi yaklaşımı radyoterapi kemoterapi kombinasyonudur. KHDAK'lı olguların büyük bölümü tanı konulduğunda evre 3 ve 4'te olmaktadır [10]. İleri evre KHDAK'de yaşam süresi düşük olmasına rağmen, kombine kemoterapi ile ortalama yaşam süresinde, yaşam kalitesinde ve performans üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir [4-6].

Cardenal ve arkadaşları ileri evre KHDAK'de toplam 135 olguda PG ve PE'yi karşılaştıran faz III çalışmasında PG kolundaki yanıt oranı (%40.6)'nı PE kolundaki yanıt oranı (%21.9)'na göre daha yüksek bulmuşlardır [11]. Ortalama yaşam süresi PG kolunda 8.7 ay, PE kolunda 7.2 ay, 1 yıllık median sağkalım oranı PG kolunda %32, PE kolunda %26 olarak bulunmuştur. Grade 4 nötrojeni PG'de %28, PE'de %56, grade 3-4 trombositopeni gemsitabin kolunda anlamlı olarak daha sık bulmuşlardır (%56'ya karşı %13). Anemi her iki grupta benzer, bulantı-kusma gemsitabin kolunda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak

Tablo III. Yan etkiler

Yan etki	Sisplatin-Gemsitabin		Sisplatin-Etoposid		p
	Grade	Sayı	Grade	Sayı	
Bulantı-kusma	2-3	10 (55.5)	2-3	11 (64.7)	>0.01
Anemi	1-2	7 (38.8)	1-2	3 (17.6)	<0.01
Nefrotoksosite	1	-	1	1 (5.8)	

PG kolunda PE koluna göre yanıt oranında daha yüksek başarı sağlandığı gösterilmiştir.

Bülbul ve arkadaşları KHDAK toplam 78 olguluk bir seride PG ile PE 'yi retrospektif olarak karşılaştırmışlar ve PG grubunda median sağkalım 16.5 ay PE grubunda 10.8 ay olup PG grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır [12]. Bir yıllık sağkalım oranı PG grubunda %63.7 iken PE grubunda %43 bulunmuş ve tedaviye yanıt oranlarının iki grupta farklı bulunmadığını bildirmişlerdir (%33.3'e karşı %45.5).

Göksel ve arkadaşları ileri evre KHDAK'de toplam 166 olguda PG ve PE rejimini karşılaştıran çok merkezli prospektif bir çalışmada, yanıt oranlarını PG grubunda % 54.8 , PE grubunda % 39 olarak bulmuşlardır. PG grubunda median sağkalım ve 1 yıllık sağkalım oranı 38 hafta ve %33.3, PE grubunda 34 hafta ve %23.2 olup aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını belirtmişlerdir. Nötropeni ve trombositopeninin PG grubunda PE grubuna göre daha sık olarak görüldüğünü bildirmişlerdir (grade 3 nötrojeni %33.3'e karşı %15.9, $p=0.012$, grade 3 trombositopeni %27.4'e karşı %3.7, $p<0.001$, grade 4 trombositopeni %10.7'e karşı %1.2, $p=0.018$). Hematolojik olmayan toksisite olarak en sık grade 3-4 bulantı-kusmanın PG grubunda PE grubuna göre daha sık olarak görüldüğünü belirtmişlerdir [13].

Sacristan ve arkadaşları 2.kuşak PE ile 3.kuşak PG rejimini karşılaştıran çok merkezli randomize çalışmada, PG grubunda yanıt oranı %40.6 PE grubunda %21.9 bulunmuştur. PG kemoterapi maliyeti yüksek olmakla birlikte daha az hastaneye yatış gerektirmesi nedeniyle benzer tedavi maliyetine sahip olduğu bildirilmiştir [14].

Çalışmamızdaki kısmi yanıt oranı PG grubunda %33.3 PE grubunda %41.1, bir yıllık sağkalım oranı sırasıyla PG ve PE grubunda %16.6 ve %17.6 idi. Medyan sağkalım her iki grupta 5 ay olup benzerdi. Çalışmamızdaki kısmi yanıt oranları Bülbul ve Sacristan'ın kısmi yanıt oranları ile benzer olmasına rağmen Bülbul ve Sacristan'ın çalışmalarındaki medyan sağkalım sürelerinin bizim çalışmamızdaki daha iyi olduğu görülmektedir. Cardenal'in kısmi yanıt oranlarında PG grubu PE grubundan (%40.6'a karşı %21.9) daha iyi olmasına rağmen çalışmamızda PE grubu PG grubundan (%41.1'e karşı %33.3) daha iyi olduğu gö-

rılmektedir. Çalışmamızdaki kısmi yanıt oranlarının Göksel ve arkadaşlarının kısmi yanıt oranlarına göre (PG grubunda %33.3'e karşı % 54.8, PE grubunda %41.1'e karşı % 39) PG grubuna göre daha düşük, PE grubu ile benzer olduğu görülmektedir. Cardenal, Bülbül ve Göksel'in çalışmalarında medyan sağkalım ve 1 yıllık sağkalım oranlarının hem PG grubunda hem de PE grubunda çalışmamızdaki sonuçlardan daha iyi olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda grade 1-2 anemi PG grubunda (%38.8) PE grubuna göre (%17.6) anlamlı olarak daha sık görüldü. Her iki grupta en sık gözlenen yan etki bulantı-kusma olup PE grubunda PG grubuna göre daha sık görülmesine karşılık fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nefrotoksisite sadece 1 olguda PG grubunda görüldü. Nötropeni ve trombositopeni görülmeşi olgu sayısının diğer çalışmalara göre daha az olmasıyla açıklanabilir. Cardenal'in çalışmasında PG grubunda nötropenin PE grubuna göre daha az görüldüğü, aneminin her iki grupta eşit olduğu ve trombositopeni ile bulantı-kusmanın PG grubunda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Göksel ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi hematolojik olmayan toksisite olarak en sık grade 3-4 bulantı-kusmanın PG grubunda PE grubuna göre daha sık olarak görüldüğü belirtilmiştir.

Perng ve arkadaşları inoperabl KHDAK'de tek ajan olarak gemitabini sisplatin-etoposid ile karşılaştıran faz II çalışmasında toplam 53 olgudan 27'sine, gemitabin 24'üne PE uygulamış ve her iki kolda da tam yanıt gözlememişlerdir. Gemitabin kolunda kısmi yanıt %19.2 PE kolunda %20.8 , medyan sağkalım gemitabin kolunda 9 ay, PE kolunda 12 ay olarak bulunmuştur. Miyelosupresyon ve bulantı kusma PE grubunda daha fazla oranda görülmüştür. [15]. Manegold ve arkadaşları randomize çok merkezli bir çalışmada ileri evre KHDAK'de tek ajan olarak gemitabini etoposid-sisplatin ile karşılaştırmış ve benzer yanıt oranları elde edilmesine karşın alopesi, bulantı ve kusmanın PE grubunda gemitabin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [16]. Başka bir çalışmada da tek ajan olarak gemitabin, sisplatin-etoposid ile karşılaştırılmış ve 72 olguluk gemitabin grubunda 12 olguda (%17.9) kısmi yanıt 75 olguluk PE grubunda 11 olguda (%15.3) kısmi yanıt görülmüş, her iki grupta ise tam yanıt hiçbir olguda saptanmamıştır. Medyan sağkalım gemitabin için 6.6 ay PE için 7.6 ay, 1 yıllık sağkalım oranı gemitabin için %26 PE için %24 olarak bulunmuştur. Klinik ve hematolojik toksisitenin PE grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir [17]. Sonuç olarak bu üç çalışmada gemitabinin PE koluna göre daha güvenli bir profile sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki PG grubu PE grubu ile karşılaştırılmışken, Perng, Manegold ve Bokkel'in

çalışmasında tek ajan gemitabin PE ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızdaki kısmi yanıt oranı Perng, Manegold ve Bokkel'in kısmi yanıt oranlarından daha iyi olmasına rağmen Perng ve Bokkel'in çalışmasında medyan sağkalım süresi bizim çalışmamızdan daha iyi olduğu görülmektedir. Çalışmamızda grade 1-2 anemi PG grubunda (%38.8) PE grubuna göre (%17.6) anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Her iki grupta en sık gözlenen yan etki bulantı-kusma olup PE grubunda PG grubuna göre anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır. Nefrotoksisite sadece 1 olguda PG grubunda saptanmıştır. Hiçbir olguda nötropeni ve trombositopeni görülmemiştir. Çalışmamızda olduğu gibi Pern ve Manegold'in çalışmalarında bulantı-kusma en sık gözlenen yan etki olup PE grubunda daha sık görülmüştür.

Farklı çalışmalarda PG rejimi tek başına sisplatin ve MIC (mitomisin/ifosfamid/sisplatin) rejimleriyle karşılaştırılmış ve tek başına sisplatin'e göre hem yanıt oranı (%30.4'e karşılık %11.1) hem de sağkalım (medyan sağkalım 5.6 aya karşılık 3.7 ay) bakımından istatistiksel olarak anlamlı üstünlük sağladığı [18]; MIC rejimlerine göre de yanıt oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı üstünlük sağlamasına karşın sağkalım avantajının istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir [19].

Çalışmamızda elde edilen verilere göre yanıt oranlarının yapılan çalışmalardan farklı olmadığı fakat median sağkalım ve bir yıllık sağkalım oranının daha düşük olduğu ve yan etki profilinin ise az olduğu gözlemlendi. Ayrıca diğer çalışmalarda PG grubu PE grubuna göre daha iyi yanıt oranları içermesine rağmen çalışmamızda her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak evre 3b ve evre 4 KHDAK olgularında PE grubunda kısmi yanıt oranları PG grubuna göre daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür . Her iki grupta median sağkalım ve bir yıllık sağkalım oranı benzer olarak bulunmuştur. PG ve PE rejimleri arasında etkinlik açısından fark bulunmamıştır.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın istatistik analizlerini yapan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Ensar Başpınar'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Nonsmall cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA; eds. Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Raven Publishers; 1997: 858-911.
2. Hansen HH. Is there a role for chemotherapy of non-small-cell lung cancer? Ann Oncol 1995;6:79-82.
3. Grilli R, Oxman AD, Jullian JA. Chemotherapy for advanced non-small-lung cancer: How much benefit is enough? J Clin Oncol 1993;11:1866-72.

4. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta analysis. *Lancet* 1993; 342:19-21.
5. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311: 899-909.
6. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15: 2996-3018.
7. Gralla RJ, Kris MG. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. Results of recent trials. *Semin Oncol* 1988;15(3 Suppl 4):2-5.
8. Grilli R, Oxman AD, Julian LA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: How much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993;11:1866-72.
9. Rapp E, Pater JL, William A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients in the management of non-small cell lung cancer : Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988;6:633-41.
10. Ginsberg RS, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Sr, Hellman S, Rosenberg SA; eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5 th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:858-911.
11. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A et al. Randomised phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer . *J Clin Oncol* 1999;17:12-8.
12. Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T, Bülbül N. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ilk basamak gemcitabin ve sisplatin tedavisi: Sisplatin ve etoposid ile karşılaştırma. *Toraks Dergisi* 2005;6 (Ek 1):22.
13. Goksel T, Hatipoglu ON, Ozturk C et al. A prospective, multicentre clinical trial comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus etoposide in patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Respirology* 2005;10:456-63.
14. Sacristan JA, Kennedy-Martin T, Rosell R et al. Economic evaluation in a randomized phase III clinical trial comparing gemcitabine / cisplatin and etoposide / cisplatin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;28:97-107.
15. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:2097-102.
16. Manegold C, Drings P, von Pawel J et al. A randomized study of gemcitabine monotherapy versus etoposide / cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24(3 Suppl 8): 8-13
17. ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissani A et al. Single-agent gemcitabine: An active and better tolerated alternative to standart cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;26:85-94.
18. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-30.
19. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S et al. Gemcitabine and cisplatin vs mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522-30.