

W ostatniej dekadzie do arsenału terapeutycznego w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca weszło kilka nowych i obiecujących leków cytotoksycznych (m.in. taksaany – paklitaksel i docetaksel, winorelbina, gemcytabina). Stosowane w monoterapii wykazują aktywność porównywalną do konwencjonalnych programów wielolekowych. Przynajmniej niektóre z nich (winorelbina, gemcytabina) odznaczają się lepszą tolerancją niż leki poprzednio stosowane. Jednocześnie stwierdzono znaczącą aktywność wymienionych nowych leków u chorych poprzednio poddawanych chemioterapii. W połączeniu z cisplatyną nowe leki pozwalają na uzyskanie niewielkiej poprawy wskaźników odpowiedzi i przeżycia w porównaniu do monoterapii cisplatyną lub starszych programów wielolekowych. Wszystkie programy chemioterapii wielolekowej z udziałem nowych leków wykazują podobną skuteczność przeciwnowotworową, a różnice pod względem profilu działań niepożądanych między nimi są nieznaczne. Dalsza poprawa wskaźników przeżycia w związku ze stosowaniem nowych leków może wiązać się z indywidualnym doбором poszczególnych leków na podstawie oceny czynników molekularnych, a także bardziej dokładnym postępowaniem diagnostycznym, lepszym leczeniem wspomagającym. Dalsze kierunki badań powinny koncentrować się na zastosowaniu nowych leków u chorych w podeszłym wieku i z upośledzeniem sprawności. Przedmiotem dalszych badań powinno być stosowanie nowych leków w leczeniu drugiej linii.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, stadium uogólnienia, chemioterapia, nowe leki.

Nowe leki w chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia

– rzeczywiste korzyści

New agents in chemotherapy of disseminated non-small cell lung cancer – real benefits

Maciej Krzakowski, Dariusz M. Kowalski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

WSTĘP

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi wciąż wielkie wyzwanie zarówno pod względem epidemiologicznym, jak i diagnostyczno-terapeutycznym. W Polsce rocznie jest rozpoznawany u ok. 16 tys. chorych [1]. U niemal 50 proc. chorych stwierdza się pierwotnie stadium uogólnienia, co wyklucza leczenie o założeniu radykalnym. Z tego względu w Polsce wskaźnik przeżycia 5-letniego chorych na NDRP łącznie we wszystkich stopniach zaawansowania nie przekracza 10 proc. [2, 3]. Postępowanie u chorych z pierwotnym uogólnieniem (IV^o zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji TNM) może polegać na stosowaniu radioterapii (RTH), chemioterapii (CTH) lub leczenia objawowego. Postępowanie ma wyłącznie paliatywny charakter, praktycznie bez możliwości uzyskania 5-letniego przeżycia chorych [4]. Możliwość poprawy wyników leczenia chorych z uogólnionym NDRP upatruje się w CTH z udziałem tzw. nowych (wprowadzonych w latach 90.) leków cytotoksycznych. Przedmiotem obecnego omówienia jest ocena ich rzeczywistego wpływu.

EWOLUCJA PALIATYWNEGO LECZENIA SYSTEMOWEGO

Do lat 80. stosowanie CTH u chorych na NDRP w stadium uogólnienia uważano za postępowanie nieuzasadnione ze względu na możliwość uzyskania odpowiedzi u mniej niż 15 proc. chorych w monoterapii i niespełna 20 proc. w CTH wielolekowej [4, 5]. W latach 80. wprowadzono kilka leków o nieco wyższej aktywności w monoterapii (wskaźniki odpowiedzi w granicach 15–25 proc.). Są to ifosfamid (IFX), mitomycyna (MTC), cisplatyna (DDP), windezyna (VND) i winblastyna (VBL). CTH wielolekowa z ich udziałem zwiększyła do 20–30 proc. wskaź-

niki odpowiedzi [4, 5]. Niestety, w niezadowalającym stopniu wydłużała życie chorych – uzyskiwano przeżycia średnio 5–6 mies., a przeżycie 1-roczone u ok. 20 proc. chorych [4, 5]. Spośród wprowadzonych w tym czasie programów CTH za najbardziej optymalny uznano program złożony z DDP oraz etopozydu (VP16) – nie tyle z powodu najwyższych wskaźników odpowiedzi, ale głównie ze względu na najlepszą tolerancję, możliwość stosowania ambulatoryjnego i powtarzalność wyników w odniesieniu do przeżycia 1-roczonego (w granicach 20–25 proc.). Program ten został uznany za referencyjny dla dalszych badań klinicznych [6].

Poza identyfikacją nieznacznie skuteczniejszych programów CTH wykazano znaczenie dobrego stanu sprawności chorych w prognozowaniu możliwości uzyskania korzyści z paliatywnej CTH (większe prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego przeżycia i mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych) [5]. Podobną zależność ustalono dla znaczącego stopnia ubytku wagi. Nie określono optymalnej liczby kursów CTH – niektóre obserwacje wskazywały na porównywalne efekty po podaniu 3–4 lub 6 kursów [7]. Najbardziej racjonalne wydawało się prowadzenie oceny odpowiedzi po podaniu 2–3 kursów i kontynuowanie CTH tylko u chorych odnoszących obiektywne korzyści przy jednoczesnej poprawie w zakresie dolegliwości oraz dobrej tolerancji leczenia. Stwierdzono, że DDP powinna wchodzić bezwzględnie w skład programów CTH w NDRP [5]. Nie określono definitywnie optymalnej dawki DDP – wcześniejsze badania wskazywały na korzyści ze stosowania DDP w wysokich dawkach (120 mg/m² vs 60 mg/m²) [8], ale nie zostało to potwierdzone w kolejnych doświadczeniach [9, 10]. Nie potwierdziły się również nadzieje na znacząco większe korzyści zastosowania karboplatyny (CBDCA) zamiast DDP – lepszy (dokładniej odmienny) profil tolerancji nie równo-

Approximately 60-65% of all patients with non-small-cell lung cancer present with either unresectable or metastatic disease. These patients are potential candidates for systemic therapy either alone or in combination with radiotherapy. Cisplatin-based combination chemotherapy has been shown to prolong survival when compared with best supportive care in patients with advanced non-small-cell lung cancer. In addition to a modest survival benefit (10% absolute improvement in one-year survival rate), platinum-based chemotherapy may reduce cancer-related symptoms and improve patients' quality of life. Over the past 10 years, several new and promising cytotoxic agents (in particular, the taxanes – paclitaxel and docetaxel, new Vinca compound – vinorelbine, and new antimetabolite – gemcitabine) have entered the therapeutic armamentarium in the treatment of advanced non-small cell-lung cancer. When used in single-agent therapy they show activity comparable with conventional multi-drug chemotherapy regimens. At least, some of the new agents (namely, vinorelbine, gemcitabine) show significantly better toxicity profiles than older multi-drug chemotherapy regimens. Interestingly, new agents produce significant benefit in patients with progressive disease previously exposed to chemotherapy. The use of several new agents in combination with cisplatin results in marginal improvements in response rates and in survival, compared with cisplatin given alone or in combination with older cytotoxic agents. The new regimens are all of approximately equal efficacy in terms of response and survival rates. The toxicity profiles of chemotherapy with new agents are comparable and the minimal differences do not have a significant impact on patients' quality of life. Other factors may be also responsible for improved response and survival rates when new agents are incorporated into combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients, including individual selection of drugs based on specific molecular findings in particular patient, more precise diagnostic procedures and improved supportive care. Further investigational directions related to the use of new cytotoxic agents should be focused on their role in the management of elderly patients as well as in individuals with compromised performance status when one can expect higher toxicity rates. Second-line chemotherapy with the use of new agents demands further studies. The studies with the new cytotoxic agents in non-small-cell lung cancer should include quality of life evaluations as well as cost-utility analysis.

Key words: non-small cell lung cancer, disseminated stage, chemotherapy, new agents.

ważył niższej skuteczności przeciwnowotworowej CBDCA [5]. Stwierdzono, że u właściwie kwalifikowanych chorych CTH może przyczynić się do znamiennej poprawy jakości życia dzięki lepszej kontroli dolegliwości w porównaniu do leczenia objawowego [11, 12].

Bardzo wątpliwe były wyniki CTH drugiej linii z wykorzystaniem leków konwencjonalnych u chorych z niepowodzeniami pierwszego leczenia. Nie rozstrzygnięto ostatecznie problemu leczenia chorych w podeszłym wieku, którzy w NDRP stanowią znaczną grupę. W badaniach chorzy ci stanowili margines z uwagi na powszechnie stosowane kryterium wieku (zazwyczaj 70 lub 75 lat). Skutkowało to brakiem możliwości definitywnego rozstrzygnięcia problemu leczenia chorych w wieku podeszłym. Z drugiej strony, podeszły wiek był w analizie wielowariantowej czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi i wydłużenia przeżycia [13, 14, 15]. Natomiast u chorych w podeszłym wieku stwierdzono pogorszenie tolerancji CTH [14].

Część wątpliwości odnośnie przewagi CTH nad leczeniem objawowym rozstrzygnęły wyniki metaanalizy z Cambridge, opublikowane w 1995 r. [16]. Na podstawie łącznej analizy wyników badań randomizowanych wykazano, że CTH zmniejszyła ryzyko zgonu w ciągu 12 mies. od rozpoznania o 27 proc., zwiększyła wskaźnik przeżycia 1-roczonego o 10 proc. i wydłużyła medianę przeżycia o 10 tyg.

Efektym wymienionych wyżej obserwacji klinicznych było wprowadzenie CTH do standardów postępowania w wielu pakietach zaleceń krajowych i międzynarodowych (m.in. ASCO w 1997 r., ESMO w 1999 r., NICE w 2001 r.) [17, 18, 19]. Wielolekowa CTH wg tych wytycznych powinna być stosowana u chorych z dobrym stanem sprawności, bez istotnego ubytku wagi, z zachowaną wydolnością ważnych życiowo narządów i układów, a przede wszystkim z możliwością obiektywnej oceny odpowiedzi w trakcie leczenia. Podeszły wiek chorych nie jest *per se* przeciwskazaniem do CTH. W przypadku podejmowania leczenia tych chorych należy bardzo starannie bilansować potencjalne korzyści terapeutyczne z ryzykiem występowania działań niepożądanych oraz ryzykiem nasilenia związanych z wiekiem dysfunkcji narządowych lub układowych. W części przypadków uzasadnione jest mniej agresywne leczenie (m.in. CTH jednolekowa).

NOWE LEKI

W latach 90. wprowadzono kilka nowych leków cytotoksycznych o znaczącej aktywności w NDRP. Są to:

- winorelbina (VRB),
- gemcytabina (GCB),
- paklitaksel (PXL),
- docetaksel (DXL),
- irinotekan (CPT-11),
- topotekan (TPT),
- tirapazamina (TPZ).

Pośród wymienionych leków VRB, GCB i PXL po okresie intensywnej badań klinicznych znalazły się w codziennej praktyce w wielu krajach (zwłaszcza USA). Pozostałe z wymienionych nowych leków (DXL, CP11, TPT i TPZ) nie zostały poddane właściwej ocenie w badaniach randomizowanych, która pozwoliłaby na ich umieszczenie wśród leków wykorzystywanych rutynowo.

W monoterapii wszystkie wymienione leki z wyjątkiem TPT pozwoliły uzyskać wyższe wskaźniki odpowiedzi niż leki wcześniej stosowane. Niektóre z nich wykazywały znaczącą klinicznie aktywność przeciwnowotworową, również u chorych poprzednio poddawanych CTH [20, 21]. Zastosowane w programach CTH wielolekowej w połączeniu z DDP lub CBDCA prowadziły do uzyskania wyższych wskaźników obiektywnych odpowiedzi (ok. 40 proc.) niż tradycyjnie stosowane programy. Wyższy odsetek odpowiedzi nie zawsze prowadził do wydłużenia przeżycia, aczkolwiek w kilku badaniach randomizowanych obserwowano znamienne statystycznie różnice na korzyść programów z udziałem nowych leków. Pośród tzw. pozytywnych badań wykazano znamienne różnice na korzyść VRB (3 badania) [22, 23, 24], GCB (2 badania) [25, 26] i PXL (1 badanie) [27]. Zastrzeżenie budzi fakt stosowania w niektórych z badań wymienionych monoterapii DDP w grupach kontrolnych. Mediany przeżycia chorych leczonych z udziałem nowych leków mieściły się w granicach 8–10 mies., a wskaźniki przeżycia 1-roczonego w granicach 36–40 proc. Wyniki badań tzw. *negatywnych* wykazały zbliżone przeżycia chorych leczonych z udziałem leków konwencjonalnych oraz nowych. Przykładem jest badanie EORTC [28], w którym stosowano programy złożone z PXL i DDP oraz tenipozylu (VM26) i DDP – mediany przeżycia wyniosły odpowiednio 9,5–9,9 mies., a wskaźniki przeżycia 1-roczonego 39 proc. w obu grupach. Tak więc badanie to potwierdziło wyniki uzyskane przy użyciu nowych leków przez innych autorów. W niemal wszystkich badaniach CTH z udziałem nowych leków była lepiej tolerowana niż konwencjonalna. Obserwowano zachęcające wskaźniki odpowiedzi dla DXL w leczeniu drugiej linii. Porównywano DXL w dawce 75 mg/m² lub 100 mg/m² w monoterapii z leczeniem objawowym [29] oraz z VRB lub IFX [30] – w obu przypadkach stwierdzono znamienne statystycznie różnice na korzyść DXL oraz dodatkowo lepszą jakość życia chorych otrzymujących DXL.

W związku z korzystnymi wynikami badań oraz niewątpliwymi ograniczeniami finansowymi, związanymi z kosztami stosowania nowych leków (szczególnie w krajach, w których są one dość szeroko wykorzystywane – np. w USA) podjęto próby identyfikacji najbardziej optymalnego programu CTH z udziałem nowych leków w paliatywnym leczeniu chorych na NDRP. Grupa SWOG (*Southwest Oncology Group*) przeprowadziła badanie, w którym porównano leczenie PXL i CBDCA oraz VRB i DDP [31]. W zakresie wszystkich badanych wskaźników (obiektywna odpo-

wiedź, mediana przeżycia i odsetek przeżycia 1-rocznego) nie wykazano znamienych statystycznie różnic między tymi programami. Program z PXL był lepiej tolerowany (w grupie leczonych z udziałem VRB nie ukończyło planowanego leczenia z powodu działań niepożądanych 13 proc. chorych).

Dodatkowo autorzy przeprowadzili ocenę farmakoeconomiczną. Przyjmując identyczne wskaźniki odpowiedzi i przeżycia stwierdzili o ok. 10 tys. USD wyższy koszt leczenia w grupie z PXL. W celu określenia najlepszego programu CTH grupa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) przeprowadziła duże badanie (ponad 1 200 chorych), którego wyniki przedstawiono w 2000 r. [32]. Ocenie poddano 4 programy CTH, stosowane na drodze losowego doboru – DDP + PXL, DDP + GCB, DDP + DXL i CBDCA + PXL. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie przewagi żadnego ze stosowanych programów CTH w zakresie wskaźników odpowiedzi, przeżycia ogółem i przeżycia 1-rocznego. Jedynym wskaźnikiem wyróżniającym znamienne jeden z programów (DDP+GCB) był czas do wystąpienia progresji. Wyniki badania (negatywne w odniesieniu do głównego celu badania, którym była identyfikacja najbardziej wartościowego programu) należy jednak interpretować z dużą ostrożnością, z uwagi na istotne zastrzeżenia natury metodyki prowadzenia badań. Program z GCB był podawany w rytmie co 4 tyg. (pozostałe – co 3 tyg.), co mogło rzutować na wydłużenie czasu do progresji. Ponadto wydłużenie czasu do progresji nie wpłynęło na znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu do innych programów. Z kolei najlepsza tolerancja obserwowana w grupie chorych leczonych PXL i CBDCA musi być oceniana w zestawieniu z faktem nieukończenia zaplanowanego leczenia w tej grupie przez największą liczbę badanych z powodu progresji nowotworu. Nie można wykluczyć, że w pozostałych grupach chorzy kontynuowali dłużej leczenie w sytuacji stabilizacji choroby i byli w związku z tym bardziej narażeni na wystąpienie kumulacyjnej toksyczności. Autorzy badania nie zastosowali oceny jakości życia chorych i w związku z tym nie ma możliwości rzetelnego określenia wpływu toksyczności poszczególnych programów CTH.

Wreszcie najważniejszym zastrzeżeniem w stosunku do badania ECOG jest brak informacji na temat postępowania w przypadkach progresji (tzn. po wyłączeniu chorych z udziału w badaniu). Chorzy w poszczególnych grupach mogli otrzymywać leczenie *ratunkowe* na zasadzie niezamierzonego *cross-over*, co rzutować mogło na całkowite przeżycia. W badaniu ECOG nie poddano analizie aspektów ekonomicznych leczenia.

OMÓWIENIE

Podsumowując wyniki kontrolowanych badań grup amerykańskich i europejskich przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat można stwierdzić, że dostępnych jest kilka alterna-

tywnych programów CTH z udziałem nowych leków. Są to programy o nieznacznie większej wartości w porównaniu do konwencjonalnego leczenia. Programy te wykazują zbliżoną skuteczność przeciwnowotworową, a różnice w ich toksyczności nie przekładają się na znamienne różnice w osiąganych wskaźnikach przeżycia. Wydaje się, że najważniejszym zadaniem jest obecnie podjęcie randomizowanych badań z uwzględnieniem oceny jakości życia chorych oraz aspektów farmakoeconomicznych wymienionych programów CTH. Konieczne jest również zintensyfikowanie badań na temat CTH drugiej linii dla identyfikacji najlepszego programu u wybranych chorych na NDRP. W ocenie wyników współczesnej CTH w porównaniu do programów stosowanych w przeszłości należy uwzględnić kilka elementów. Chorzy kwalifikowani do badań stanowią wybraną grupę o lepszych czynnikach rokowniczych. Obecnie stosowane leczenie wspomagające jest wyraźnie skuteczniejsze w porównaniu do stosowanego w latach 70. i 80. Pośrednim dowodem jest obserwacja z badania ECOG 5592 [27] (porównanie programów PXL+DDP i DDP+VP16) – chorzy otrzymujący DDP i VP16 osiągnęli medianę przeżycia 7,6 mies., co jest wynikiem o 6 tyg. lepszym niż we wcześniejszych badaniach tej samej grupy. Ponadto nie można pominąć zjawiska tzw. *migracji stopni zaawansowania*. Obecnie diagnostyka i ocena stopnia zaawansowania są bardziej precyzyjne, co prowadzi do podejmowania leczenia u większej liczby chorych bez objawów i dolegliwości niż miało to miejsce w przeszłości. Wiadomo, że wyniki leczenia chorych *bezobjawowych* są lepsze niż chorych z rozwiniętymi dolegliwościami i objawami przedmiotowymi.

Nowe leki ze względu na lepszy tzw. wskaźnik terapeutyczny (proporcja aktywności i toksyczności) stanowią potencjalnie wartościową możliwość leczenia chorych na NDRP w podeszłym wieku. Spośród tych leków badania w odniesieniu do chorych w podeszłym wieku prowadzono głównie w przypadku VRB. Badania innych leków *dyskryminowały* chorych w wieku podeszłym. W badaniu ELVIS (*Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*) [15] oceniono wartość VRB u 154 chorych powyżej 70. roku życia w porównaniu do leczenia objawowego. Stwierdzono znamienne statystycznie różnicę na korzyść VRB w zakresie mediany czasu przeżycia (odpowiednio 28 i 21 tyg.) oraz przeżycia 1-rocznego (odpowiednio 32 proc. i 14 proc.) przy dobrej tolerancji leczenia i tendencji (różnica nieznamienna) w zakresie oceny jakości życia na rzecz VRB. Retrospektywna analiza wyników leczenia GCB w monoterapii chorych poniżej lub powyżej 65. roku życia wykazała trend w kierunku lepszych wyników u chorych powyżej 65. roku życia (odpowiednio, odpowiedni – 16 proc. i 24 proc., podobne wskaźniki przeżycia 1-rocznego – ok. 30 proc. w obu grupach) [33]. Wymienione obserwacje przemawiają za możliwością racjonalnego wykorzystania monoterapii nowymi lekami w przypadku chorych w wieku podeszłym.

Wykorzystanie nowych leków w leczeniu drugiej linii jest kolejnym obiecującym ich zastosowaniem. Największe doświadczenia zgromadzone zostały w odniesieniu do DXL – w 4 badaniach fazy II i 2 dużych badaniach fazy III [29, 30] z udziałem ok. 600 chorych wykazano, że u chorych z dobrym stopniem sprawności (0–1 w skali Zubroda) DXL prowadził do znamiennych statystycznie korzyści w porównaniu do leczenia objawowego lub monoterapii VRB lub IFX. Korzyści te dotyczyły wskaźników odpowiedzi, przeżycia i czasu do progresji oraz jakości życia. Doświadczenie z obu badań wyraźnie wskazały na dawkę 75 mg/m² jako bardziej bezpieczną. Wyniki badań innych nowych leków w CTH drugiej linii były mniej przekonujące. Z 7 badań z PXL, tylko w jednym uzyskano wyniki korzystne (we wszystkich oceniano nieliczne grupy chorych) [34]. W 2 spośród 5 badań z GCB wyniki były zachęcające (ok. 25 proc. odpowiedzi), aczkolwiek grupy chorych były niewielkie [35, 36] i nie potwierdzono wyników w innych badaniach. Dostępne dane nie wskazują na znaczącą aktywność VRB i CPT11 w leczeniu drugiej linii.

Programy CTH w NDRP powinny opierać się na DDP pomimo, że DDP w monoterapii nie daje odpowiedzi u większej liczby chorych niż kilka innych leków. Stosowanie DDP u niektórych chorych może być utrudnione lub wręcz przeciwwskazane ze względu na towa-

rzyszające choroby nerek, układu krążenia lub czynniki ryzyka neurotoksyczności (np. cukrzyca, przewlekłe nadużywanie alkoholu). W ciągu ostatnich kilku lat przedstawiono szereg wstępnych doniesień na temat roli CTH wielolekowej z udziałem nowych leków bez DDP. Oceniano połączenia PXL z CPT11, DXL z GCB, DXL z VRB, GCB z VRB, GCB z PXL – we wszystkich przypadkach uzyskano obiecujące wyniki, ale grupy chorych były stosunkowo nieliczne. Wyniki te powinny zostać zwerifikowane w badaniach randomizowanych.

Nadal otwarty jest problem leczenia chorych z niską sprawnością (II^o wg skali Zubroda). Wiadomo, że każde obniżenie sprawności chorych o I^o w skali Zubroda pogarsza wynik CTH mierzony czasem przeżycia o 10–15 tyg. [37]. Zastosowanie nowych leków o mniejszej toksyczności (zwłaszcza w monoterapii) stwarza nadzieje na możliwość uzyskania w miarę skutecznego postępowania paliatywnego u chorych z niższą sprawnością. Obiecujące są wstępne wyniki stosowania GCB w skojarzeniu z DDP oraz PXL w połączeniu z CBDCA [38].

Decyzje o podejmowaniu CTH chorych na NDRP w stadium uogólnienia z udziałem nowych leków powinny być podejmowane w oparciu o obecny stan wiedzy, charakterystykę kliniczną chorych oraz uwarunkowania farmakoekonomiczne. Nie

w każdym przypadku zastosowanie CTH z nowymi lekami prowadzić może do osiągnięcia rzeczywistych korzyści większych niż po CTH konwencjonalnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1999.
2. WHO. *World health statistics annual 1996*. WHO, Genewa 1998.
3. Mountain CF. *Revisions in the international system for staging lung cancer*. Chest 1997; 111: 1710-23.
4. Ihde DC. *Chemotherapy of lung cancer*. N Engl J Med 1992; 327: 1434-41.
5. Johnson DH. *Evolution of cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer*. Chest 2000; 117: 133-7.
6. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al. *A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 1986; 4: 14-22.
7. Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, et al. *Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin*. J Clin Oncol 2001; 19: 1336-43.
8. Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP, et al. *Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung: a randomized trial investigating two dosage schedules*. Ann Intern Med 1981; 95: 414-20.
9. Klastersky J, Sculier JP, 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.

10. Gandara DR, Crowley J, Livingston RP, et al. *Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small cell lung cancer: a phase III study of the Southwest Oncology Group*. J Clin Oncol 1993; 11: 873-8.
11. Cullen MA, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. *Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer; effects on survival and quality of life*. J Clin Oncol 1999; 17: 3188-94.
12. Hardy JR, Noble T, Smith IE, et al. *Symptom relief with moderate dose chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer*. Br J Cancer 1989; 60: 764-6.
13. Foucher P, Coudert B, Arveux P, et al. *Age and prognosis of NSCLC: usefulness of a relative survival model*. Eur J Cancer 1993; 29: 1809-13.
14. Hickish TE, Smith IE, O'Brien MER, et al. *Clinical benefit from palliative chemotherapy in non-small cell lung cancer extends to the elderly and those with poor performance features*. Br J Cancer 1998; 78: 28-33.
15. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced NSCLC*. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 66-72.
16. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials*. Br Med J 1995; 311: 899-909.
17. American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel. *Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 1997; 15: 2996-3018.
18. European Society of Clinical Oncology. *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small cell lung cancer*. 2000 (<http://www.esmo.org/preference/LungNSCLC.htm>).
19. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of docetaxel, paclitaxel, gemcitabine and vinorelbine for the treatment of non-small cell lung cancer*. 2001 (<http://www.nice.org.uk>).
20. Langer CJ. *The role of new agents in advanced non-small cell lung carcinoma*. Curr Opin Rep 2000; 1: 76-89.
21. Khuri FR, Herbst RS, Fosella FV. *Emerging therapies in non-small cell lung cancer*. Ann Oncol 2001; 12: 739-44.
22. O'Rourke M, Crawford J, Schiller J, et al. *Survival advantage for patients with stage IV NSCLC treated with single agent navelbine in a randomized controlled trial*. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12: 343a.
23. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. *Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients*. J Clin Oncol 1994; 12: 360-7.
24. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. *Randomized phase III trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Study*. J Clin Oncol 1998; 16: 2459-65.
25. Sandler A, Nemunaitis J, Dehnam 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.
26. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo M, Anton A, et al. *Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 1999; 17: 12-8.
27. Bonomi P, Kim K, Chang A, et al. *Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin vs. etoposide with cisplatin: results of Eastern Cooperative Oncology Group trial*. J Clin Oncol 2000; 18: 623-31.
28. Giaccone G, Postmus P, Debruyne C, et al. *Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 1998; 16: 2133-41.
29. Shepherd F, Rammlau R, Mattson K, et al. *Prospective randomized trial of docetaxel vs. best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103.
30. Fossella FV, DeVore R, Kerr R, et al. *Randomized phase III trial of docetaxel vs. vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62.
31. Kelly K, Crowley J, Bunn P, et al. *A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) vs. vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group (SWOG) trial*. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 461a.
32. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al. *A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 1a.
33. Shepherd FA, Abratt RP, Anderson H, et al. *Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer*. Semin Oncol 1997; 24: 50-5.
34. Hainsworth JD, Thompson DA, Greco FA. *Paclitaxel by 1-hour infusion: an active drug in metastatic non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 1995; 13: 1609-14.
35. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti F, et al. *Gemcitabine as second-line treatment for relapsing or refractory advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial*. Semin Oncol 1998; 25: 23-6.
36. Rosvold E, Langer CJ, Schidler R, et al. *Salvage therapy with gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer progressing after prior carboplatin-paclitaxel*. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 467a.
37. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. *Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study*. J Clin Oncol 1986; 4: 702-9.
38. Johnson DH, Zhu J, Schiller J, et al. *A randomized phase III trial in metastatic non-small cell lung cancer outcome of PS 2 patients*. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 461a.

ADRES DO KORESPONDENCJI

doc. dr hab. med. **Maciej Krzakowski**
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
 Centrum Onkologii-Instytut
 ul. W.K. Roentgena 5
 02-781 Warszawa
 e-mail: maciekk@coi.waw.pl