

KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD KARCINOMA PLUĆA NEMALIH STANICA

CLINICAL RECOMMENDATIONS
FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS
WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

MIROSLAV SAMARŽIJA, DAMIR GUGIĆ, JASNA RADIĆ, EDUARD VRDOLJAK,
MARKO JAKOPOVIĆ, MARIJO BOBAN, INGRID BELAC LOVASIĆ, NABIL CHALFE, SANJA PLEŠTINA,
ZORAN SLOBODNJAK, SILVANA SMOJVER JEŽEK, NIVES JONJIĆ, MELITA KUKULJAN*

Deskriptori: Karcinom pluća ne-malih stanica – dijagnoza, patologija, liječenje; Plućni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Karcinom pluća najučestalija je maligna bolest u muškaraca, a treća po učestalosti u žena u Hrvatskoj. 85% oboljelih čine bolesnici s karcinomom pluća nemalih stanica. S obzirom na važnost ove bolesti nužno je definirati i implementirati standardizirani pristup dijagnostičkoj obradi, liječenju, kao i praćenju ovih bolesnika. Da bi se to postiglo održano je više multidisciplinarnih sastanaka čiji su rezultati prikazani u tekstu koji slijedi.

Descriptors: Carcinoma, non-small-cell lung – diagnosis, pathology, therapy; Lung neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. In Croatia, lung cancer is the most common malignant disease among male population and the third common among female population where 85% of patients have non-small cell lung cancer. Due to significance of this disease it is necessary to define and implement standardized approach for diagnostic and treatment algorithm as well to patients monitoring. Several multidisciplinary sessions were organized in achieving this goal. The sessions' results are given in the form of the Clinical guidelines.

Liječ Vjesn 2011;133:361–365

Inicijalni plan liječenja bolesnika oboljelih od karcinoma pluća mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: torakalnog kirurga, radiologa, patologa, pulmologa i onkologa.

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija

- Karcinom pluća najučestalija je lokalizacija maligne bolesti u muškaraca, a pri vrhu je učestalosti i u žena. Istodobno je i vodeći uzrok smrti među svim karcinomima.
- U Hrvatskoj se godišnje dijagnosticira više od 2500 novih bolesnika s karcinomom pluća, od čega 85% čine bolesnici s karcinomom pluća nemalih stanica. Incidencija karcinoma pluća u Hrvatskoj je 57,1/100 000 stanovnika (M 94,6, Ž 22,3).¹

Dijagnoza

- Dijagnoza se postavlja na osnovi patohistološke (preferencijalno)/citološke potvrde bolesti.
- Patohistološka dijagnoza najčešće se postavlja analizom uzorka tkiva dobivenog bronhoskopijom. Alternativno, postavlja se citološka dijagnoza, najčešće analizom iskašljaja, bronhoskopijom (ispirak, otisak, bronhoalveolarna lavaža), transtorakalnom punkcijom.

Patologija

Histološka podjela karcinoma pluća

Histološka i/ili citološka klasifikacija karcinoma pluća važna je jer utječe na terapijski pristup i prognozu.

Preoperativni, definitivni (u slučaju inoperabilnih tumora) patohistološki nalaz biopata treba uključiti:

- histološki tip i gradus tumora,
- EGFR-status (za neplanocelularne karcinome).

Postoperativni patohistološki nalaz treba definirati:

- histološki tip tumora,
- veličinu i poziciju tumora,
- zahvaćenost pleure,
- status reznih rubova,

* **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.; dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.; Nabil Chalfe, dr. med.; dr. sc. Sanja Pleština, dr. med.; prof. dr. sc. Zoran Slobodnjak, dr. med.; dr. sc. Silvana Smojver Ježek, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek** (doc. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (Jasna Radić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Marijo Boban, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka** (mr. sc. Ingrid Belac Lovasić, dr. med.; prof. dr. sc. Nives Jonjić, dr. med.; mr. sc. Melita Kukuljan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 11. kolovoza 2011., prihvaćeno 28. rujna 2011.

- status i poziciju pregledanih limfnih čvorova,
- gradus tumora,
- limfokapilarnu invaziju,
- EGFR-status (za neplanocelularne karcinome).

Dijagnostički postupci u bolesnika s karcinomom pluća

Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze:

- anamneza i fizikalni pregled,
- KKS, SE,
- koagulacijski testovi,
- kompletna biokemija,
- tumorski biljezi (CYFRA 21-1),
- rendgenska snimka pluća (PA i profilna snimka),
- CT toraksa,
- citološka analiza iskašljaja,
- bronhoskopija s aspiracijom, obriskom četkicom i biopsijom,
- dodatne pretrage:
 - transtorakalna punkcija promjena u plućima,
 - punkcija pleuralnog izljeva,
 - punkcija ili biopsija povećanih limfnih čvorova,
 - torakotomija i biopsija (izuzetno rijetko).

Dijagnostički postupci za procjenu proširenosti bolesti:

- CT toraksa i gornjeg dijela abdomena,
- PET (samo kod potencijalno operabilnih bolesnika),
- scintigrafija kosti ako su prisutni simptomi ili sumnja na metastaze,
- rendgenogram kosti ako su prisutni simptomi ili patološki scintigrafski nalaz,
- CT mozga s kontrastom ili MR kod adenokarcinoma sa zahvaćenim limfnim čvorovima te ako su prisutni simptomi moždanih metastaza,
- punkcija i citološka analiza pleuralnog izljeva,
- punkcija ili biopsija povećanih limfnih čvorova,
- medijastinoskopija,
- dodatne pretrage:
 - transbronhalni ultrazvuk.

Dijagnostički postupci za procjenu funkcije respiracijskog sustava i mogućnosti resekcije pluća:

- spirometrija,
- analiza plinova u arterijskoj krvi i acidobazni status,
- određivanje difuzijskog kapaciteta pluća za CO,
- EKG,
- ultrazvuk srca,
- dodatne pretrage:
 - scintigrafija pluća (ventilacijska i perfuzijska),
 - test opterećenja,
 - određivanje tlakova u plućnoj arteriji.

Stadij bolesti

Od 1. 1. 2010. u službenoj je uporabi 7. izdanje TNM-klasifikacije raka pluća nemalih stanica.² U tablici 1. prikazano je 6. i 7. izdanje klasifikacije, s naglašenim promjenama.

Preporučeno liječenje bolesnika s lokaliziranim/lokalno uznapredovalim karcinomom pluća

- Kirurški je zahvat terapija izbora u bolesnika sa stadijem bolesti I i II. Lobektomija ili pulmektomija preporučuju se prije nego segmentektomija ili klinasta resekcija.^{3,4} Lobektomija se preferira pred pulmektomijom ako to omogućuje stadij bolesti.⁴ Kod bolesti N1 i N2 preporučuje se potpuna resekcija limfnih čvorova medijastinuma. Kirurško liječenje treba obavljati samo u specijaliziranim ustanovama, s dugogodišnjim iskustvom i velikim brojem operacija na godinu.

Tablica 1. TNM-klasifikacija karcinoma pluća nemalih stanica
Table 1. Non-small cell lung cancer TNM classification

6. izdanje T/M opis 6 th edition T/M description	7. izdanje 7 th edition T/M	N0	N1	N2	N3
T1 ≤2 cm	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 >2–3 cm	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 ≤5 cm	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 >5–7 cm	T2b	IIA	IIA	IIIA	IIIB
T2 >7 cm		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 lokalna invazija T3 local invasion	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 čvorovi u istom lobusu T4 nodules in the same lobe		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 lokalna invazija ekstrapulmonalno T4 local extrapulmonary invasion	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 ipsilateralno M1 ipsilateral		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 pleuralni izljev T4 pleural effusion	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 kontralateralno M1 contralaterally		IV	IV	IV	IV
M1 udaljene metastaze M1 distant metastases	M1b	IV	IV	IV	IV

- Ako se bolesnik stadija bolesti I, II proglasi inoperabilnim jer ne može podnijeti kirurški zahvat i resekciju pluća, u obzir dolazi radikalna iradijacija tumora (tumorska doza (TD) do 74 Gy/2 Gy po frakciji, ili za stadij I stereotaksijska radioterapija), odnosno kemoradioterapija.⁵
- U bolesnika sa stadijem IIIA (N2) preporučuje se provesti neoadjuvantnu kemoterapiju prije kirurškog zahvata (2–4 ciklusa kemoterapije temeljene na platini), a ako bolesnik nije kandidat za kirurški zahvat, preporučuje se primarna konkomitantna kemoradioterapija (TD 60–70 Gy/2 Gy po frakciji, kemoterapija cisplatinom i etopozidom).^{6–8}
- Neoadjuvantna kemoradioterapija indicirana je samo u bolesnika s Pancoastovim tumorom (T3N0-1). Zračenje treba provesti tumorskom dozom do 45 Gy (1,8-2 Gy po frakciji) jer više doze znatno otežavaju resekciju i cijeljenje rane.⁹
- Postoperativna radioterapija indicirana je kod:
 - neradikalno (R1, R2) operiranih bolesnika s N0, N1 kod kojih nije moguće napraviti reoperaciju: u tom slučaju valja provesti konkomitantnu kemoradioterapiju (60–70 Gy/1,8–2 Gy po frakciji);
 - radikalno (R0) operiranih bolesnika s N2: provesti radioterapiju sekvencijski s kemoterapijom (50–54 Gy/1,8–2 Gy po frakciji);^{10,11}
 - neradikalno (R1, R2) operiranih bolesnika s N2: provesti konkomitantnu kemoradioterapiju (60–70 Gy/1,8–2 Gy po frakciji);¹²
 - dolazi u obzir kod bolesnika s N1 kod kojih: nije napravljena optimalna medijastinalna limfadenektomija, postoji širenje bolesti izvan kapsule limfnog čvora (50–60 Gy/1,8–2 Gy po frakciji).
- Nakon kirurškog liječenja potrebno je provesti adjuvantno liječenje kemoterapijom u bolesnika sa stadijem bolesti IIA, IIB i IIIA.^{13–15} U bolesnika sa stadijem IA nije dokazana učinkovitost adjuvantne kemoterapije.

pije. U bolesnika sa stadijem bolesti IB adjuvantna kemoterapija preporučuje se u bolesnika s tumorom većim od 4 cm. Za adjuvantnu kemoterapiju preporučuje se kemoterapija temeljena na platini.

Sistemska terapija u bolesnika s proširenim karcinomom pluća nemalih stanica (stadij IV)

Prva linija liječenja

- U bolesnika s dobrim općim stanjem (PS 0 i 1) preporučuje se primjena kombinacije dvaju citostatika u prvoj liniji liječenja.^{16,17} Preporučuju se kombinacije temeljene na platini jer imaju bolji stupanj odgovora i preživljenje.¹⁸ Kombinacije temeljene na cisplatinu nešto su učinkovitije nego kombinacije temeljene na karboplatini.¹⁹ Karboplatina ima slabije izraženu nehematološku toksičnost (mučnina, nefrotoksičnost, neurotoksičnost), a uzrokuje naglašeniju trombocitopeniju u usporedbi s cisplatinom.
- Lijekovi koji se mogu primjenjivati s platinom u prvoj liniji liječenja uključuju treću generaciju citotoksičnih lijekova: gemcitabin, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, vinorelbin, a dolazi u obzir i etopozid.^{20,21}
- U bolesnika koji ne mogu primiti kombinaciju temeljenu na platini preporučuje se kombinacija dvaju lijekova bez platine.
- U bolesnika s PS 2 preporučuje se kemoterapija jednim lijekom. Ako se donese odluka o provođenju liječenja kombinacijom dvaju lijekova, potrebno je provesti pojačano potporno liječenje.
- Podaci iz literature nedostatan upućuju na optimalni izbor prve linije liječenja u bolesnika starije životne dobi. U starijih bolesnika osobito je naglašena potreba kvalitetnog razmatranja općeg stanja (PS) te komorbiditeta.
- Nakon započinjanja prve linije liječenja potrebno je procijeniti učinak liječenja nakon svaka dva ciklusa (rendgen/CT toraksa):
 - ako postoji odgovor na terapiju nakon 2 ciklusa (parcijalna (PR) ili kompletna remisija (CR) bolesti) apliciraju se još 2 ciklusa terapije;
 - ako nakon 4 ciklusa terapije dolazi do daljeg odgovora (CR ili PR) i bolesnik dobro podnosi kemoterapiju, mogu se aplicirati još 2 ciklusa iste kemoterapije;
 - ako nakon 4 ciklusa kemoterapije radiološki nalaz pokazuje stabilnu bolest (SD), kemoterapija se može prekinuti, a bolesnik naručiti na radiološku kontrolu svakih 6–8 tjedana; kada se ustanovi progresija, treba primijeniti 2. liniju liječenja;
 - ako nakon 2 ciklusa radiološka obrada pokaže stabilnu bolest (SD), kemoterapija se može nastaviti još 2 ciklusa;
 - ako je nakon 4 ciklusa i dalje SD, kemoterapiju treba prekinuti, a bolesnika naručiti na radiološku kontrolu svakih 6–8 tjedana; kada se ustanovi progresija, valja primijeniti 2. liniju terapije;
 - ako se nakon 2. ili 4. ciklusa kemoterapije detektira progresija bolesti (PD), kemoterapiju treba prekinuti i primijeniti 2. liniju liječenja.
- U prvoj liniji liječenja ne preporučuje se više od šest ciklusa kemoterapije.^{22–24}
- U bolesnika s aktivnim EGFR-mutacijama u prvoj liniji liječenja preporučuje se primjena gefitiniba ili erlotiniba.^{25,26} Ako je status mutacija nepoznat ili nema mutacija, preporučuje se prvolinijsko liječenje kemo-

terapijom. Ne preporučuje se primjena erlotiniba i gefitiniba u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima.^{27–29}

- U bolesnika s adenokarcinomom koji nemaju aktivnu EGFR-mutaciju preporučuje se u prvoj liniji liječenja kemoterapiji temeljenoj na platini (paklitaksel-karboplatina i gemcitabin-cisplatin) dodati bevacizumab.^{30–32} Bevacizumab je kontraindiciran u bolesnika s hemoptizama, karcinomom pluća pločastih stanica, značajnom kardiovaskularnom bolesti, nekontroliranim hipertenzijom, koagulopatijom. Bevacizumab se ordinira do progresije bolesti.
- U bolesnika s PS 3 ili 4 preporučuje se potporna terapija.

Druga linija liječenja

U bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon prve linije liječenja, a zadovoljavajućeg su PS, preporučuje se druga linija liječenja.

U drugoj liniji liječenja obično se ordinira monoterapija, najčešće docetaksel, pemetreksed (neplanocelularni karcinomi), erlotinib ili gefitinib.^{33–38} Ovisno o prvolinijskoj terapiji, odgovoru na nju može se ordinirati i kombinacija dvaju citostatika temeljena na platini.

Radiološka kontrola potrebna je nakon svaka 2 ciklusa:

- ako nakon prva dva ciklusa radiološki nalaz pokazuje regresiju bolesti, valja primijeniti još 2 ciklusa iste terapije;
- ako nakon prva 2 ciklusa radiološki nalaz pokazuje stabilnu bolest, mogu se primijeniti još 2 ciklusa ako bolesnik dobro podnosi kemoterapiju;
- ako nakon prva 2 ciklusa radiološki nalaz pokazuje progresiju bolesti, terapiju treba prekinuti i ordinirati treću liniju liječenja.

Lijekovi koji se ordiniraju u drugoj liniji liječenja mogu se primjenjivati do progresije bolesti.

Treća linija liječenja

Kada dođe do progresije bolesti tijekom ili nakon druge linije liječenja, može se primijeniti treća linija liječenja. U bolesnika s PS 0–3 koji prethodno nisu liječeni erlotinibom ili gefitinibom preporučuje se primjena erlotiniba.³⁷ Erlotinib se primjenjuje do progresije bolesti/neprihvatljive toksičnosti.

Nema dovoljno podataka koji bi preporučili primjenu citotoksičnih lijekova u trećoj liniji liječenja.

Palijativna radioterapija

- Komplementarna metoda liječenja, izuzetno važna za smanjenje simptoma bolesti te poboljšanje kvalitete života bolesnika s lokalno uznapredovalom/metastatskom bolesti.
- Ukupna tumorska doza/doza po frakciji ovise o sijelu ciljne lezije(a), uznapredovalosti te stupnju kontrole bolesti, općem stanju i očekivanom preživljenju bolesnika.
- Palijativna radioterapija najčešće se provodi zbog:
 - metastaza u mozgu: radioterapija cijelog mozga (TD obično 30 Gy/10 frakcija, kod lošeg općeg stanja 20 Gy/5 frakcija) ili stereotaksijska radiokirurgija;
 - koštanih metastaza (TD obično 8 Gy jednokratno, mogu se primijeniti i protrahirane sheme frakcioniranja; 14 Gy/2 frakcije, 20 Gy/4 frakcije, do 30–36 Gy/10–12 frakcija);
 - sindroma gornje šuplje vene (obično 30–45 Gy/10–15 frakcija).

Molekularna i histološka analiza

Podaci iz kliničkih studija upućuju na važnost histološke (citološke) podjele karcinoma pluća nemalih stanica na skvamozni i neskvamozni karcinom pluća prilikom definiranja optimalnoga sistemskog liječenja.

Bolesnici s neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica:

- pemetreksed + platina,³⁹
- kemoterapija temeljena na platini + bevacizumab,^{30,31}
- kemoterapija temeljena na platini.

Bolesnici sa skvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica:

- gemcitabin + platina,³⁹
- kemoterapija temeljena na platini.

Postojeći podaci o molekularnim biljezima nedostadni su za njihovu rutinsku uporabu u prognostičke i prediktivne svrhe prije nego što se daljnjim prospektivnim studijama potvrdi vrijednost postojećih rezultata (tablica 2).⁴⁰⁻⁴⁷

Tablica 2. Prediktivni i prognostički molekularni biljezi tumora pluća
Table 2. Predictive and prognostic molecular markers for lung cancer

	Prognostički/Prognostic	Prediktivni/Predictive
EGFR	Bolja prognoza u bolesnika s EGFR-mutacijama /Better prognosis in patients with EGFR mutations	EGFR-mutacija prediktivna je za odgovor na TKI /EGFR mutation is predictive for response to TKI
ERCC1	Povišena vrijednost ERCC1 povezana je sa značajno duljim preživljenjem /Increased ERCC1 level is associated with significantly longer survival	Snižena vrijednost ERCC1 povezana je sa boljim odgovorom na protokole koji sadržavaju platinu /Low ERCC1 level is associated with better response to platinum containing protocols
KRAS	Prisutnost mutacije povezana je sa kraćim preživljenjem /Presence of mutation is associated with shorter survival	<ul style="list-style-type: none"> • Prisutnost mutacije povezana je sa smanjenim odgovorom na TKI /Presence of mutation is associated with reduced response to TKI • Prisutnost mutacije povezana je sa znatno manjom koristi od adjuvantne terapije CV /Presence of mutation is associated with notably smaller benefit of adjuvant CV therapy
TS		Snižena je vrijednost povezana s boljim odgovorom na pemetreksed /Reduced level is associated with better response to pemetrexed
RRM1	Povišene vrijednosti povezane su sa znatno duljim preživljenjem /Increased levels are associated with notably longer survival	Smanjene vrijednosti povezane su sa znatno boljim odgovorom na terapiju gemcitabinom /Reduced levels are associated with notably better response to gemcitabine therapy

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon radikalnog kirurškog zahvata/adjuvantnog liječenja:

- klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage krvi napraviti svaka 3–4 mjeseca prve 2 godine, svakih 6 mjeseci od 3. do 5. godine, potom 1x na godinu;
- rendgen (CT) pluća svakih 6 mjeseci prve 2 godine, zatim 1x na godinu;
- CT (UZ) abdomena 1 x god.;
- ostale pretrage prema kliničkoj indicaciji (PET samo po preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest – faza aktivnog liječenja:

- kontrola učinka liječenja svakih 6–8 tjedana (rendgen/CT pluća, UZ/CT abdomena),
- ostale pretrage prema kliničkoj indicaciji (PET nije indiciran, iznimno po preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest – pauza u liječenju, praćenje s ciljem pravodobne detekcije progresije bolesti:

- klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage krvi svakih 8–12 tjedana prvih 12 mjeseci, potom svaka 3–6 mjeseci u 2. i 3. godini, zatim svaka 4–8 mjeseci u 4. i 5. godini, potom svakih 6–12 mjeseci;
- praćenje ciljnih lezija svakih 8–12 tjedana u prvih 12 mjeseci uz iste pretrage kao i pri procjeni učinka liječenja (rendgen/CT pluća, UZ/CT abdomena), potom svaka 3–6 mjeseci u 2. i 3. godini, zatim svakih 6–12 mjeseci;
- ostale pretrage prema kliničkoj indicaciji (PET nije indiciran, iznimno po preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest – iscrpljene sve mogućnosti sistemskog onkološkog liječenja:

- klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage krvi svakih 8–12 tjedana;
- ostale pretrage prema kliničkoj indicaciji (PET nije indiciran).

LITERATURA

- xxx. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Bilten br. 33. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K i sur: The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–14.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–22.
- Scott WJ, Howington J, Feigenberg S i sur: Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234S–42S.
- Baumann P, Nyman J, Hoyer M i sur: Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M i sur: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–9.
- Curran W, Scott C, Longor C i sur: Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non-small-cell-lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621.
- Fournel P, Robinet G, Thomas P i sur: Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'oncologie thoracique-groupe Français de pneumo-cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910–7.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ i sur: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 – (Inter-group Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313–8.
- The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377–81.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M i sur: Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:696–701.
- Bradley JD, Paulus R, Graham MV i sur: Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group-RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23:3480–7.

13. *Butts CA, Ding K, Seymour L i sur.* Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2009;28:29–34.
14. *Douillard JY, Rosell R, De Lena M i sur.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–27.
15. *Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i sur.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–9.
16. *Sederholm C, Hillerdal G, Lambert K i sur.* Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. The Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380–8.
17. *Delbaldo C, Michiels S, Szyz N i sur.* Benefits of adding a drug to a single agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer. A meta analysis. *JAMA* 2004;292:470–84.
18. *Pujol JL, Barlesi F, Davares JP i sur.* Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta analysis of phased III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51:335–45.
19. *Jiang J, Liang H, Zhou X i sur.* A meta analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57:348–58.
20. *Smith EF, van Meerbeeck, Lianes P i sur.* Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group – EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909–17.
21. *Schiller JH, Harrington D, Belani CP i sur.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
22. *Socinski MA, Schell MJ, Peterman A i sur.* Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335–43.
23. *von Piessen C, Bergman B, Andresen O i sur.* Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006;95: 966–73.
24. *Park JO, Kim SW, Ahn JS i sur.* Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5233–9.
25. *Mok TS, Wu JL, Thongprasert S i sur.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
26. *Zhou C, Wu JL, Chen G i sur.* First line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine in Chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study. *ESMO* 2010.
27. *Giaccone G, Herbst RS, Manegold C i sur.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777–84.
28. *Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH i sur.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785–94.
29. *Gatzemeier U, Pluzanska Szczesna A i sur.* Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545–52.
30. *Sandler A, Gray R, Perry MC i sur.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 2542–50.
31. *Reck M, von Pawel J, Zatloukal P i sur.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227–34.
32. *Sandler A, Yi J, Dahlberg S i sur.* Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1416–23.
33. *Fossella FV, DeVore R, Kerr RN i sur.* Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354–62.
34. *Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i sur.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
35. *Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i sur.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
36. *Kim ES, Hirsh V, Mok T i sur.* Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST). A randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809–18.
37. *Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Cilueanu T i sur.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353: 123–32.
38. *Scagliotti GV, Hanna N, Fossella F i sur.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009;14:253–63.
39. *Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i sur.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–51.
40. *Sequist LV, Joshi VA, Janne PA i sur.* Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007;12:90–8.
41. *Ji H, Li D, Chen L i sur.* The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell* 2006;9:485–95.
42. *Shigematsu H, Gazdar AF.* Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118: 257–62.
43. *Slebos RJ, Kibbelaar R, Dalesio O i sur.* K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323:561–5.
44. *Simon GR, Sharma S, Cantor A i sur.* ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978–83.
45. *Olaussen KA, Dunant A, Fouret P i sur.* DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983–91.
46. *Zheng Z, Chen T, Li X i sur.* DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:800–8.
47. *Reynold C, Obasaju C, Schell MJ i sur.* Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5808–15.