

Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
(Lung & Thoracic Tumours Department, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre & Institute, Warsaw, Poland)

Rola leczenia systemowego w zaawansowanym raku płuca

The role of systemic therapy in advanced lung cancer

Streszczenie

Rak płuca dzieli się na dwa typy: niedrobnokomórkowy i drobnokomórkowy. Rola leczenia systemowego u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) oraz z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC) polega na łagodzeniu objawów choroby oraz przedłużeniu życia.

W przeszłości u wielu chorych z zaawansowanym NSCLC nie stosowano aktywnego leczenia systemowego, ponieważ uważano, że toksyczność takiej terapii przewyższa wynikające z niej korzyści. Obecnie jednak wiadomo, że nowoczesne systemowe leczenie zaawansowanego NSCLC w odpowiednio dobranej grupie chorych może prowadzić do umiarkowanego przedłużenia oraz poprawy jakości życia. Obecnie wątpliwości dotyczą nie tylko stosowania chemioterapii pierwszego rzutu z udziałem związków platyny, ale również terapii cytotoksycznej drugiego rzutu oraz leczenia celowanego molekularnie, ponieważ metody te mogą przynieść korzyść kliniczną u niektórych chorych.

W przeciwieństwie do NSCLC, SCLC uważa się za nowotwór o wysokiej wrażliwości na leczenie chemiczne, zatem chemioterapia z zastosowaniem cisplatyny i etopozydu jest powszechnie akceptowanym leczeniem z wyboru choroby zaawansowanej. W wielu ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano pewną korzyść z włączenia irinotekanu i paklitakselu do leczenia rozległej postaci SCLC. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem w leczeniu pierwszego rzutu innych leków, stosowanych w leczeniu nawrotów SCLC. Ponieważ zastosowanie tradycyjnych leków cytotoksycznych wiąże się z niewielką poprawą wyników leczenia, dalsze badania nad leczeniem zarówno SCLC, jak i NSCLC związane są z terapią celowaną, ukierunkowaną na specyficzne dla danego pacjenta zaburzenia molekularne.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC), drobnokomórkowy rak płuca (SCLC), zaawansowane stadium, leczenie systemowe

Abstract

There are two types of lung cancer, non-small cell and small cell. The role of systemic therapy in the management of patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC) is palliation of symptoms and life prolongation.

In the past many patients with advanced NSCLC received no active systemic therapy, since its toxicity was considered to outweigh the benefits. It is now evident, however, that modern systemic therapy for advanced NSCLC may produce moderate survival and quality of life gains in restricted subgroups of patients. The question now is not only the use of platinum-containing first-line chemotherapy for advanced NSCLC, as some patients can benefit from second-line cytotoxic therapy or molecular-oriented therapies.

In contradistinction to NSCLC, SCLC is considered a highly chemo-sensitive malignancy and chemotherapy alone, consisting of a combination of cisplatin and etoposide, is the commonly accepted treatment of choice for extensive disease. Several recent studies have shown some benefit from the addition of irinotecan or paclitaxel for extensive SCLC. Other agents, active against relapsed SCLC, are being evaluated for first-line use in advanced SCLC.

Adres do korespondencji (Address for correspondence): dr hab. med. Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 (22) 546 21 69, faks: +48 (22) 644 76 25



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 3, 213-223
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644-115X

Since little further progress is expected with the use of traditional cytotoxic agents, future directions for treatment of both SCLC and NSCLC are directed toward targeted therapies, aimed at patient-specific molecular abnormalities.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC), small cell lung cancer (SCLC), advanced stage, systemic therapy

Wstęp

Na początku nowego stulecia stwierdza się ponad milion nowych zachorowań na raka płuca na świecie rocznie. Pomimo trwających wiele dziesięcioleci intensywnych badań rokowanie u chorych z rakiem płuca jest wciąż niezadowolające — wskaźnik 5-letniego przeżycia jest niższy niż 15% [1]. Raka płuca można wyleczyć metodami chirurgicznymi we wczesnym stopniu zaawansowania. U większości pacjentów stwierdza się chorobę miejscowo zaawansowaną lub rozsiałą. Wielu chorych z zaawansowanym nowotworem odnosi korzyści z leczenia systemowego, którego celem jest przedłużenie życia lub złagodzenie objawów choroby.

W praktyce klinicznej rak płuca dzieli się na dwa typy: niedrobnokomórkowy i drobnokomórkowy. Określenie niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) obejmuje kilka podtypów histologicznych, z których najczęstsze to rak gruczołowy, rak płaskonabłonkowy oraz rak wielkokomórkowy. Ze względu na podobieństwo kliniczne ich terapia jest podobna, przy czym chirurgia jest dominującą metodą w postaciach wczesnych, zaś radioterapia i chemioterapia — w stadiach zaawansowanych. Rak drobnokomórkowy (SCLC, *small cell lung cancer*) jest nowotworem rozwijającym się bardzo agresywnie, często charakteryzującym się własnościami neuroendokrynnymi, krótkim czasem podwojenia masy guza oraz dużą skłonnością do wczesnych przerzutów. Z tych powodów leczenie pacjentów z SCLC opiera się na chemioterapii systemowej, niekiedy skojarzonej z radioterapią. Rola leczenia chirurgicznego w SCLC jest ograniczona.

W niniejszej pracy omówiono zastosowanie systemowych metod leczenia w zaawansowanym NSCLC (z przerzutami przy rozpoznaniu lub nawrotowym) oraz SCLC (choroba rozległa już przy rozpoznaniu).

Praca ta stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy na podstawie najnowszych danych z piśmiennictwa (zwłaszcza wyników właściwie przeprowadzonych badań randomizowanych i metaanaliz).

Leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca

Decyzje terapeutyczne u poszczególnych chorych z NSCLC podejmuje się na podstawie wielkości guza,

Introduction

The beginning of a new century has seen over 1 million of people worldwide receiving a diagnosis of lung cancer each year. Despite many decades of intensive research, the prognosis for patients with lung cancer remains unsatisfactory, with the 5-year survival rate at less than 15% [1]. Lung cancer may be curable in the early stages of the disease with the use of surgery. However, the majority of patients have either locally advanced or metastatic disease at diagnosis. Many of patients with advanced disease may derive some benefit from systemic therapy. The benefits are either survival prolongation or symptom amelioration.

In clinical practice, lung cancer is divided into two types, non-small cell and small cell. Non-small cell lung cancer (NSCLC) consists of several subtypes. The predominant subtypes of NSCLC are adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma. Because of their similar clinical behaviour they are treated in the same manner, with surgery being a mainstay of treatment early in the disease, while radiotherapy and chemotherapy are used at more advanced stages. Small cell lung cancer (SCLC), in contrast, is a very aggressive malignant disease with frequent neuro-endocrine properties, a rapid doubling time, and a high propensity for early metastases. For these reasons, the management of SCLC patients is based on systemic chemotherapy, occasionally combined with radiotherapy. The role of surgical treatment is very limited in the management of SCLC patients.

The current review is focused on the use of systemic therapies in advanced NSCLC (metastatic at initial diagnosis or recurrent) and SCLC (extensive disease at initial diagnosis). This review represents a summary of current knowledge and the evidence is based on the latest literature (particularly, on the results of properly conducted randomised trials and meta-analyses).

Systemic therapy for advanced NSCLC

Treatment decisions for a given patient with NSCLC are made based on the tumour size, lymph node status, and possible presence of metastases. A staging system, developed by the American Joint

stanu węzłów chłonnych oraz prawdopodobieństwa przerzutów. Zalecany i powszechnie akceptowany jest system klasyfikacji stopnia zaawansowania opracowany przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [2]. W przybliżeniu u 80% wszystkich osób z NSCLC chorobę rozpoznaje się w następujących stadiach zaawansowania: — choroba miejscowa (stopień IIIA i IIIB — 40%) lub choroba rozsiana (stopień IV — 40%). Niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania uważa się za guz operacyjny, ale u większości pacjentów dochodzi do nawrotu w obrębie klatki piersiowej lub poza nią. Znaczna część osób z chorobą miejscowo zaawansowaną (zwłaszcza chorzy z miejscowo zaawansowanymi nieresekcyjnymi guzami z wysiękiem do opłucnej lub osierdzia) oraz wszyscy pacjenci z przerzutami są potencjalnymi kandydatami do paliatywnego leczenia systemowego.

Chemioterapia

W minionych dziesięcioleciach u większości pacjentów z zaawansowanym NSCLC nie stosowano chemioterapii, gdyż uważano, że toksyczność tego leczenia jest większa niż spodziewane korzyści terapeutyczne. Uwzględniając dużą liczbę przeprowadzonych w latach 80. i 90. randomizowanych badań prospektywnych, pogląd ten nie wydaje się uzasadniony. Liczne badania III fazy potwierdziły wyższość chemioterapii systemowej nad optymalnym leczeniem objawowym u chorych w zaawansowanym stadium w dobrym stanie ogólnym. Ponadto tzw. metaanaliza z Cambridge wykazała niewielkie wydłużenie przeżycia u chorych otrzymujących chemioterapię w porównaniu z chorymi leczonymi tylko objawowo. Wydłużenie średniej przeżycia wynosi 2–4 miesiące, zaś wzrost współczynnika przeżycia 1 roku — 10–20% [3]. Badania prospektywne również przemawiają za istotną poprawą w zakresie innych parametrów, takich jak czas do progresji oraz jakość życia. U znacznej liczby chorych z kaszlem, krwiotłuciem i bólem można uzyskać złagodzenie dolegliwości i dobrą kontrolę objawów [4, 5].

Badania III fazy z lat 80. i 90. oraz metaanaliza przeprowadzona w 1995 roku [3, 6] wskazują na wyższość monoterapii analogami platyny lub leczenia skojarzonego z udziałem platyny nad innymi lekami alkilującymi. W latach 90. stwierdzono znaczną aktywność przy możliwym do zaakceptowania profilu toksyczności niektórych nowych leków cytotoksycznych (np. winorelbina, gemcytabina, paklitaksel i docetaksel). Leki te oceniano w wielu badaniach porównawczych III fazy w monoterapii lub jako element składowy schematów wielolekowych [7–14]. Wykazano, że nowsze schematy są korzystniejsze

Committee on Cancer, is recommended and commonly adopted [2]. Roughly 80% of all NSCLC patients are diagnosed with advanced disease, either locally advanced (stage IIIA and stage IIIB disease — 40%), or metastatic disease (stage IV — 40%). Early-stage disease is considered resectable, but unfortunately the majority of patients experiences relapse either within or outside the chest. A significant proportion of patients with locally advanced disease (in particular, patients harbouring non-resectable locally advanced tumours with pleural or pericardial effusion) and all patients with metastatic disease are potential candidates for systemic therapy with palliative intent.

Chemotherapy

In past decades the majority of patients with advanced NSCLC were denied chemotherapy because its toxicity was thought to outweigh the therapeutic benefits. Given the large number of prospective trials with random allocation of patients performed in the late 1980s and then in the 1990s, there is no reasonable evidence to support this nihilistic view. Numerous phase III trials have confirmed the superiority of systemic chemotherapy over best supportive care for advanced stage patients who present with a good performance status. Subsequently, the so-called Cambridge meta-analysis has reported moderate gains in the survival of patients given chemotherapy, as compared with best supportive care. Increases in average survival are in the range of 2–4 months, and increases in the 1-year survival rate appear to range from 10% to 20% [3]. Prospective studies have also suggested important gains in other therapeutic parameters such as time to disease progression and life quality [4, 5].

Phase III trials in the 1980s and 1990s, as well as the meta-analysis performed in 1995 [3, 6], suggested the superiority of either single-agent platinum therapy or platinum-based combinations over other alkylating compounds. In the 1990s, several new cytotoxic agents (such as vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, and docetaxel) have demonstrated significant activity with an acceptable toxicity profile in single-agent therapy. These agents were evaluated in numerous comparative phase III trials as monotherapy or incorporated into multi-agent regimens [7–14]. The newer regimens have been found superior to the best supportive care and better or at least equivalent to cisplatin alone or older cisplatin-based regimens in terms of response rates and survival times, while their toxicity profile has been more acceptable. However, no combination regimen has been identified as optimal [15, 16].

niż leczenie objawowe oraz że są lepsze lub przynajmniej równoważne w stosunku do monoterapii cisplatiną lub starszych schematów z udziałem cisplatyny, przy czym ich profil toksyczności jest korzystniejszy. Jednak żadnego schematu wielolekowego nie uznano za optymalny [15, 16].

Na podstawie aktualnych danych można stwierdzić, że schemat chemioterapii oparty na cisplatinie, stosowany w pierwszym rzucie u chorych z zaawansowanym NSCLC, powinien składać się z 2 leków, natomiast podawanie więcej niż 2 preparatów nie wiąże się z dodatkowymi korzyściami. W codziennej praktyce chemioterapię zaleca się u chorych z zadowalającym stopniem sprawności (stopień sprawności ECOG/Zubroda 0–1), bez znacznej utraty masy ciała w czasie ostatnich kilku miesięcy. Ważne jest również kwalifikowanie chorych ze zmianami mierzalnymi, ponieważ ocena odpowiedzi obiektywnej determinuje długość leczenia [6, 12, 17].

W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania III fazy nad schematami bez udziału cisplatyny. Wydaje się, że schematy wielolekowe są równoważne w swojej skuteczności ze schematami dwulekowymi zawierającymi cisplatinę [18, 19]. Można je zalecać u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania związków platyny.

Dane na temat stosowania chemioterapii u chorych w złym stanie ogólnym (stopień sprawności wg ECOG/Zubroda 2) są sprzeczne. Wykazano możliwość zaakceptowania tolerancję winorelbiny, docetakselu i paklitakselu w monoterapii oraz wydłużenie przeżycia w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym. Podawanie tych leków może zatem stanowić optymalny sposób leczenia u chorych z nieco gorszym stopniem sprawności. Niestety, dotąd nie przeprowadzono żadnych badań randomizowanych porównujących leczenie skojarzone z monoterapią u chorych z 2. stopniem sprawności. Dostępne są jedynie wyniki analiz w podgrupach dla kilku badań randomizowanych i są one sprzeczne [20–22]. Z tego powodu problem optymalnej chemioterapii u chorych ze złym stopniem sprawności jest wciąż przedmiotem dyskusji.

Znaczna część chorych z NSCLC to osoby w wieku 70 lat lub starsze. Częściej stwierdza się u nich współistniejące schorzenia, a prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych toksycznością leczenia jest większe. Jednocześnie w wielu badaniach klinicznych uczestniczą głównie pacjenci poniżej 70 rż., zatem wiedza na temat stosowania chemioterapii u starszych chorych jest ograniczona. Z tych powodów wielu lekarzy rezygnuje z zastosowania chemioterapii ze względu na wiek pacjenta. Jednak w wielu nowych badaniach wykaza-

Based on the current data, cisplatin-based chemotherapy given as first-line treatment in patients with advanced NSCLC should be a doublet regimen. The use of more than 2 agents within first-line chemotherapy does not produce additional benefits [6, 12, 17].

In recent years there have been numerous phase III trials of non-platinum combinations. These multi-drug regimens appear to be equivalent to platinum-containing doublets in terms of efficacy [18, 19]. Their use may be recommended in patients in whom platinum compounds are not indicated.

The data on the use of chemotherapy in patients with poor performance status (ECOG/Zubrod score 2) are conflicting. Single-agent vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel have shown acceptable tolerability with quality of life benefit and improved survival in comparison with best supportive care. These agents could therefore represent the optimal management for patients with a suboptimal performance status. Unfortunately, no randomised trials comparing combination versus single-agent chemotherapy in performance status 2 patients have been reported so far. Only subgroup analyses from several randomised trials are available and the results are inconsistent [20–22]. Thus the question of optimal chemotherapy for patients with a poor performance status is still a matter of controversy.

Patients of 70 years of age or older represent a significant proportion of all NSCLC subjects. They have higher rates of co-morbid conditions and may be more likely to develop toxic side effects of chemotherapy. On the other hand, many clinical trials have restricted the enrolment to patients younger than 70 and our knowledge on the use of chemotherapy in elderly patients is still limited. For these reasons, many practitioners withhold systemic therapy on the basis of a patient's age. However, as several recent trials have demonstrated, the elderly may obtain a similar rate of clinical benefit from chemotherapy with acceptable toxicity as younger patients and they should be treated similarly [23–25]. An alternative option to platinum or non-platinum-containing doublets could be the use of new cytotoxic agents in monotherapy.

The optimal duration of palliative chemotherapy for patients with advanced NSCLC is still a matter of discussion, since more prolonged treatment may produce cumulative toxicity with no benefit in efficacy. The available data seem to favour a shorter period of chemotherapy. No significant differences in response or survival were found between patients randomised to have 4 cycles of paclitaxel and carboplatin in comparison with patients treated until pro-

no, że chorzy w starszym wieku mogą osiągnąć korzyść kliniczną z podobną do młodszych pacjentów częstością, przy możliwym do zaakceptowania profilu toksyczności, zatem powinno się ich leczyć w podobny sposób [23–25]. Alternatywą do stosowania schematów 2-lekowych zawierających lub niezawierających analogi platyny może być wykorzystanie nowych leków cytotoksycznych w monoterapii.

Optymalny czas trwania paliatywnej chemioterapii u chorych z zaawansowanym NSCLC jest wciąż przedmiotem dyskusji, gdyż przedłużone leczenie może prowadzić do kumulacji toksyczności, bez poprawy skuteczności. Dostępne dane przemawiają na korzyść krótszego stosowania chemioterapii. Nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie lub w czasie przeżycia pomiędzy chorymi losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej 4 cykle paklitakselu z karboplatiną a chorymi leczonymi do wystąpienia progresji (w obu grupach w przypadku progresji stosowano w drugim rzucie monoterapię z wykorzystaniem paklitakselu) [26]. Podobne były wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii [27] — pacjentów losowo przydzielano do grup otrzymujących 3 lub 6 cykli mitomycyny, winblastyny i cisplatin. Pomimo negatywnych wyników dłuższego stosowania chemioterapii w żadnym z badań nie oceniono potencjalnej korzyści ze zmiany leczenia na monoterapię nowym, lepiej tolerowanym lekiem. Problem leczenia podtrzymującego bezwzględnie wymaga dalszej oceny. Obecne dowody wskazują, że korzyści związane z przedłużeniem chemioterapii powyżej 3–4 cykli są niewielkie, zaś znaczna toksyczność może przewyższać spodziewane korzyści terapeutyczne w leczeniu paliatywnym.

Stosowana chemioterapia w końcu staje się nieskuteczna u prawie wszystkich pacjentów z zaawansowanym NSCLC, zatem pojawia się problem leczenia drugiego rzutu. Stosowanie chemioterapii drugiego rzutu jest często bardzo trudne ze względu na toksyczność pierwszorazowej chemioterapii z udziałem związków platyny. W wielu badaniach randomizowanych stwierdzono znamienne korzyść w zakresie wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia przy zastosowaniu w leczeniu drugiego rzutu docetakselu w porównaniu z leczeniem objawowym lub innymi lekami [28–30]. Dotychczas nie przeprowadzono badań III fazy z wykorzystaniem innych, nowych leków.

Terapia celowana molekularnie

Przyszłe leczenie systemowe NSCLC jest silnie ukierunkowane na terapię celowaną molekularnie. Najlepiej poznane są związki skierowane przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu. Ge-

gression (second-line paclitaxel monotherapy was used at progression in both groups) [26]. There was a similar outcome in a study from the United Kingdom [27] — patients were randomised to receive 3 or 6 cycles of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. Despite the negative results of prolonged chemotherapy, neither trial addressed the question of the potential benefit of switching the responding patients to more favourably tolerated monotherapy with new agents. The issue of maintenance therapy definitely requires further evaluation. However, in the light of current evidence the benefits accrued beyond 3 to 4 cycles of chemotherapy are modest at best and excessive toxicity may outweigh the therapeutic benefits in the palliative setting.

The initial chemotherapy ultimately fails in virtually all patients with advanced NSCLC and the issue of second-line treatment may arise. The use of second-line chemotherapy is frequently more complicated as a result of the toxicity of initial chemotherapy with platinum compounds. Several randomised trials have suggested significant survival and quality of life benefits with second-line docetaxel compared with either best supportive care, or other agents [28–30]. Other new agents in second-line therapy have not merited phase III evaluation so far.

Molecular-based therapy

Future directions for systemic treatment of NSCLC are heavily weighted toward molecular-based therapies. The best studied are the epidermal growth factor receptor targeted compounds. Gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, has been tested within phase II trials in previously treated patients [30, 31]. The response rates were in the range of 10–19%, with an impressive symptomatic improvement in responding patients. On the basis of the results of both trials, gefitinib has been approved for the treatment of patients with metastatic or locally advanced NSCLC after failure of both platinum-based and docetaxel chemotherapies. Unfortunately, the results of phase III trials combining gefitinib with standard chemotherapy in previously untreated patients have not demonstrated any benefit [32, 33]. The results of phase III trials with erlotinib, another tyrosine kinase-phosphorylation inhibitor, were published in abstract form only and are equally disappointing. Erlotinib in combination with standard chemotherapy did not improve survival and other treatment outcomes in patients with advanced NSCLC. The role of both tyrosine kinase inhibitors (gefitinib and erlotinib) remains investigational and the population of patients best suited for molecular-based treatment

fitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu, testowano w badaniach II fazy u chorych uprzednio leczonych [30, 31]. Częstość odpowiedzi mieściła się w zakresie 10–19%, z istotnym złagodzeniem objawów u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Wyniki obu badań spowodowały, że gefitinib zarejestrowano do leczenia chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NSCLC po niepowodzeniu chemioterapii z zastosowaniem analogów platyny lub docetakselu. Niestety, wyniki badań III fazy nad skojarzeniem gefitinibu ze standardową chemioterapią u chorych dotąd nieleczonych nie wykazały żadnych korzyści [32, 33]. Wyniki badań III fazy nad erlotinibem, innym inhibitorem fosforylacji kinazy tyrozynowej, opublikowane jedynie w formie streszczenia, są również niezadowolające. Erlotinib, w połączeniu ze standardową chemioterapią, nie poprawiał przeżycia ani innych wyników leczenia u chorych z zaawansowanym NSCLC. Znaczenie obu inhibitorów kinazy tyrozynowej (gefitinibu i erlotinibu) nadal jest przedmiotem badań, nie określono także grupy chorych, którzy mogliby odnieść największą korzyść z leczenia celowanego molekularnie (na podstawie wstępnych danych wydaje się, że największe prawdopodobieństwo odpowiedzi dotyczy kobiet z rakiem gruczołowym, które nigdy nie paliły tytoniu).

Leczenie systemowe w zaawansowanym drobnokomórkowym raku płuca

Krótki czas podwojenia oraz wysoki indeks proliferacyjny, a także skłonność do szybkiego powstawania odległych przerzutów są charakterystycznymi cechami SCLC. Z tego powodu praktyczniejszy od TNM jest system klasyfikacyjny uwzględniający podział SCLC na postać ograniczoną i rozległą. Postać ograniczona to choroba zlokalizowana tylko w jednej połowie klatki piersiowej, możliwa do objęcia jednym polem podczas radioterapii; wszystkie inne guzy definiuje się jako chorobę w stopniu rozległym (zaawansowanym) [34]. U około 70% chorych z SCLC chorobę rozpoznaje się w stadium rozległym.

Chemioterapia

W porównaniu z większością guzów litych SCLC charakteryzuje się znaczną wrażliwością na chemioterapię, zatem strategie terapeutyczne skupiają się wokół leczenia systemowego. Od dłuższego czasu leczeniem z wyboru w przypadku rozległego stopnia zaawansowania jest wyłączna chemioterapia zawierająca cisplatinę i etopozyd. Pomimo znacznej wrażliwości na chemioterapię leczenie chorych na

still remains to be defined (the preliminary data suggest that women with adenocarcinoma who have never smoked are most likely to respond).

Systemic therapy for advanced SCLC

A rapid doubling time and high proliferation index as well as a propensity for the development of early secondary deposits is very characteristic for SCLC. For these reasons, a staging system which is more practical than TNM divides SCLC into limited and extensive-stage disease. Limited-stage disease is defined as disease within one hemithorax that can be encompassed within a single radiation port; all other tumours are defined as extensive-stage (advanced) [34]. Extensive-stage disease is diagnosed in approximately 70% of all SCLC patients.

Chemotherapy

In comparison to most solid tumours, SCLC has a marked chemo-sensitivity and treatment strategies are focused on systemic therapy. The treatment of choice for extensive-stage SCLC has long been chemotherapy alone, consisting of cisplatin and etoposide. However, despite significant chemo-sensitivity, patients with extensive-stage SCLC continue to be a therapeutic challenge. While response rates to chemotherapy are relatively high (from 60% to 80%), durable remissions are seen very seldom and long-term survival rates are poor. Objective responses tend to have an average duration of approximately 6 to 8 months, while the average survival for extensive-stage SCLC is in the range of 8 to 13 months, with less than 5% of patients surviving for 2 years [35, 36].

Early chemotherapy studies in the 1970s were based on cyclophosphamide and doxorubicin. Both agents combined with vincristine (the CAV regimen) were frequently used in clinical practice. The addition of etoposide resulted in modest prolongation in response duration and survival but produced additional toxicity. In the late 1980s the combination of etoposide and cisplatin (the EP regimen) was introduced and subsequently established as the superior first-line therapy for extensive-stage SCLC [36–38]. Patients treated up front with the EP regimen achieve a higher response rate. The response rate to a second-line EP regimen is also higher in patients treated initially with CAV, compared to the results achieved in the reverse sequence (second-line CAV following first-line EP). The EP regimen therefore became the frontline therapy because of its increased activity and more favourable toxicity profile. The superiority of the EP regimen in extensive-stage SCLC

SCLC w stadium rozległym jest trudnym problemem terapeutycznym. Pomimo względnie dużej częstości odpowiedzi na chemioterapię (60–80%) trwałe remisje obserwuje się bardzo rzadko, a współczynniki długotrwałego przeżycia są niskie. Średnia czasu trwania obiektywnej odpowiedzi wynosi około 6–8 miesięcy, średnia przeżycia w rozległym stopniu zaawansowania wynosi 8–13 miesięcy, a mniej niż 5% chorych przeżywa 2 lata [35, 36].

Wczesne badania nad chemioterapią (z lat 70.) opierały się na zastosowaniu cyklofosfamid i doksorubicyny. Oba te leki, w skojarzeniu z winkrystyną (schemat CAV), często stosowano w praktyce klinicznej. Dodanie etopozydu spowodowało umiarkowane wydłużenie czasu trwania odpowiedzi oraz przeżycia, ale również wzrost toksyczności. W późnych latach 80. rozpoczęto stosowanie schematu zawierającego etopozyd i cisplatynę (schemat EP), stwierdzając jego wyższość w leczeniu pierwszego rzutu w rozległym stadium SCLC [36–38]. U pacjentów początkowo leczonych według schematu EP współczynnik odpowiedzi jest wyższy. Współczynnik ten jest również wyższy u chorych wstępnie leczonych według schematu CAV w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi przy odwrotnej sekwencji (CAV w drugim rzucie po leczeniu pierwszego rzutu za pomocą EP). Z tego powodu schemat EP stał się metodą leczenia pierwszego rzutu ze względu na większą aktywność i korzystniejszy profil toksyczności. W 3 metaanalizach potwierdzono lepszą skuteczność schematu EP w rozległym stopniu zaawansowania SCLC. Etopozyd i cisplatynę w schemacie EP można stosować w różnych kombinacjach (dawki jednorazowe lub frakcjonowane), a żaden schemat nie wykazuje przewagi nad innymi [36, 39, 40].

W praktyce klinicznej niektóre instytucje zalecają zastępowanie cisplatyny karboplatiną w schemacie EP w rozległym stopniu zaawansowania SCLC. Celem takiego postępowania jest zmniejszenie nasilenia wymiotów i neuropatii, jednak można oczekiwać zwiększonej mielotoksyczności [35, 36].

Najczęstszym sposobem postępowania w rozległym stopniu zaawansowania SCLC jest podawanie 4 cykli chemioterapii EP. Jeżeli pomiędzy 2. a 4. cyklem wciąż obserwuje się odpowiedź, można podać dodatkowe 2 cykle. W żadnym wypadku nie powinno się przekraczać całkowitej liczby 6 cykli. Brak dowodów potwierdzających skuteczność naprzemiennego stosowania schematów wielolekowych. Podobnie nie wykazano jednoznacznie korzyści z intensyfikacji dawki lub skracania czasu między cyklami u chorych z rozległym stopniem zaawansowania SCLC [36, 37, 41]. Nie ma również przekonujących danych po-

has been confirmed by 3 meta-analyses. Etoposide and cisplatin within the EP regimen may be used in various modifications (single or fractionated doses) with no particular schedule having a clear advantage [36, 39, 40].

In clinical practice, some institutions recommend substitution of carboplatin for cisplatin within the EP regimen for extensive-stage SCLC patients. The aim is to reduce emesis and neuropathy, but increased myelotoxicity may be expected [35, 36].

The usual course of management is to treat patients with extensive-stage SCLC with 4 cycles of EP chemotherapy. If a patient continues to respond between the 2nd and 4th cycles, additional 2 cycles may be administered. However, the total number of 6 cycles should not be exceeded by any means. There is no evidence to support the use of alternated multi-agent regimens. Similarly, no benefit has been demonstrated consistently for dose-intensified or dose-dense chemotherapy in extensive-stage SCLC patients [36, 37, 41]. There are no convincing data to support the addition of more agents to standard EP or CAV regimens [36, 37].

Despite very impressive initial response rates to chemotherapy, progression-free survival rates are short for extensive-stage SCLC patients (approximately 4 months) [35]. Patients with a relapse are divided arbitrarily into 2 categories: those relapsing within less than 3 months (the refractory group) and those relapsing after more than 3 months (sensitive). Initially extensive-stage patients with late relapse (the sensitive group) may be re-treated with the same regimen to which they responded during the first-line therapy and nearly 50% of them may achieve an objective response. Patients with multiple relapses as well as patients who do not respond to re-induction chemotherapy need alternative treatment with the use of non-cross resistant agents or regimens (CAV, topotecan, carboplatin or ifosfamide). In contrast, patients with early relapse (the refractory group) or those with no response to the initial regimen may benefit from second-line chemotherapy only in the case of good performance status and minimal loss of weight [42]. In general, single-agent salvage therapy with topotecan seems to represent the best therapeutic option for patients with adequate performance status treated beyond the scope of clinical trials. However, all relapsing patients should be advised to participate in clinical trials as these are very appropriate and preferable, since they represent the best way to develop novel therapies with no detrimental effect on survival.

Approximately 30% of patients with extensive-stage SCLC are over the age of 70. Theoretically,

twierdzących zasadność dodania kolejnych leków do standardowych schematów EP lub CAV [36, 37].

Pomimo dużej częstości wstępnej odpowiedzi na chemioterapię współczynnik przeżycia wolnego od progresji jest niski u chorych z rozległym stopniem zaawansowania SCLC (w przybliżeniu 4 miesiące) [35]. Pacjentów, u których dochodzi do nawrotu, dzieli się arbitralnie na 2 kategorie: chorzy z nawrotem występującym w czasie krótszym niż 3 miesiące (grupa oporna) oraz pacjenci z nawrotem pojawiającym się po ponad 3 miesiącach (grupa wrażliwa). Pacjentów z rozległym stopniem zaawansowania z późnym nawrotem (grupa wrażliwa) można wstępnie leczyć za pomocą tego samego schematu, na który zareagowali w czasie leczenia pierwszego rzutu i u prawie 50% z nich można uzyskać odpowiedź obiektywną. Pacjenci z licznymi nawrotami oraz chorzy nieodpowiadający na ponowną chemioterapię indukcyjną wymagają alternatywnego leczenia z zastosowaniem leków lub schematów niewykazujących krzyżowej oporności (CAV, topotekan, karboplatyna, ifosfamid). Przeciwnie, pacjenci z wczesnym nawrotem (grupa oporna) oraz chorzy, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, odnoszą korzyść z leczenia drugiego rzutu jedynie przy dobrym stanie sprawności oraz niewielkiej utracie masy ciała [42]. Leczenie ratunkowe za pomocą topotekanu w monoterapii wydaje się najlepszą metodą terapeutyczną dla chorych o odpowiednim stopniu sprawności, leczonych poza badaniami klinicznymi. Wszystkich chorych z nawrotem powinno się jednak zachęcać do udziału w badaniach klinicznych, gdyż tylko w ten sposób możliwe jest opracowanie nowych sposobów leczenia bez wywierania niekorzystnego wpływu na przeżycie.

Około 30% chorych z rozległym stopniem zaawansowania ma ponad 70 lat. Teoretycznie są to chorzy bardziej narażeni na wystąpienie znacznej toksyczności związanej z leczeniem, zatem stosowanie u nich chemioterapii budzi obawę u wielu lekarzy. Jednocześnie retrospektywne wyniki badań przeprowadzonych przez *National Cancer Institute of Canada* nie wykazały niekorzystnego wpływu wieku na tolerancję i skuteczność chemioterapii w ograniczonym stopniu zaawansowania SCLC [43]. Zatem powszechnie przyjęte jest stosowanie maksymalnej chemioterapii u wszystkich chorych z rozległym stopniem zaawansowania SCLC charakteryzujących się dobrym stopniem sprawności, niezależnie od wieku. Rokowanie u pacjentów w starszym wieku otrzymujących chemioterapię jest podobne jak u młodszych chorych. Konieczne jest jednak stosowanie większych środków ostrożności oraz intensywniejszego leczenia wspomagającego.

they are more prone to experience significant treatment-related toxicity and the use of chemotherapy in elderly patients causes great concern among some practitioners. On the other hand, a retrospective review of data from the National Cancer Institute of Canada has demonstrated no adverse effects of age on the tolerance and efficacy of chemotherapy in limited-stage SCLC [43]. The maximisation of chemotherapy is therefore commonly accepted for all patients with extensive-stage SCLC who present an acceptable performance status, regardless of age. Elderly patients given chemotherapy have similar prognoses compared with younger patients. However, greater anticipation of supportive measures in the elderly populations is mandatory.

New agents

Several new cytotoxic agents have significant activity against SCLC, including paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, topotecan, and amrubicin. The ongoing phase III trials are combining these agents with current regimens. The evaluation of new agents in previously untreated extensive-stage SCLC patients is advised by many investigators. Other novel therapies for SCLC include immunological and antigenic targeting, interruption of the autocrine and paracrine loops with antibodies or small molecule inhibitors of the tyrosine kinase receptor and vascular endothelial growth factor or cyclooxygenase-2 targeting. All these therapeutic modalities are still at an experimental phase of development.

Summary

Systemic therapy plays an important role in the management of advanced NSCLC and SCLC with the aim of symptom palliation and life prolongation.

First-line chemotherapy in advanced NSCLC should be a cisplatin-containing doublet regimen (non-platinum combinations may be used as alternatives). The use of single-agent therapy is justified for elderly or performance status 2 patients. First-line chemotherapy should be stopped at 4 cycles in non-responding patients and continued for no more than 6 cycles in responding patients. There is a place for second-line therapy in adequately selected patients with advanced NSCLC.

The management of patients with advanced SCLC (extensive-stage disease) is 4 cycles of etoposide-cisplatin. Two additional cycles may be given in patients clearly responding between the 2nd and 4th cycles. Relapsing patients should be offered second-line chemotherapy depending on the extent of the

Nowe leki

W leczeniu SCLC aktywność wykazuje wiele nowych leków cytotoksycznych, w tym paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabina, irinotekan, topotekan i amrubicyna. Wielu badaczy poleca ocenę nowych leków u chorych z rozległym stopniem zaawansowania SCLC, wcześniej nieleczonych. Do innych nowych metod leczenia SCLC należą: leczenie celowane immunologicznie i antygenowo, przerywanie szlaków autokrynych lub parakrynych za pomocą przeciwciał lub inhibitorów drobnocząsteczkowych receptora dla kinazy tyrozynowej, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu lub cyklooksygenazy 2. Wszystkie te metody terapeutyczne są wciąż w fazie eksperymentalnej.

Podsumowanie

Leczenie systemowe odgrywa ważną rolę w terapii zaawansowanego NSCLC oraz SCLC, a jego celem jest łagodzenie objawów choroby i przedłużenie życia.

Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego NSCLC powinno się prowadzić za pomocą schematu 2-lekowego zawierającego cisplatynę (schematy nie zawierające cisplatyny można stosować alternatywnie). Terapia z wykorzystaniem pojedynczego leku jest uzasadniona u osób starszych lub w 2. stopniu sprawności. Leczenie pierwszego rzutu należy zakończyć po 4. cyklu u chorych, którzy nie odpowiadają na nie, lub kontynuować najwyżej do 6 cykli u chorych, u których wystąpi odpowiedź. U wybranych chorych z zaawansowanym NSCLC uzasadnione jest leczenie drugiego rzutu.

Postępowanie u chorych z zaawansowanym SCLC (stadium choroby rozległej) polega na podaniu 4 cykli chemioterapii zawierającej etopozyd i cisplatynę. U chorych, u których stwierdzono zdecydowaną odpowiedź pomiędzy 2. a 4. cyklem, można podać 2 dodatkowe kursy. Pacjenci z nawrotem mogą otrzymać chemioterapię drugiego rzutu zależnie od rozległości choroby, czasu upływającego od wstępnego leczenia do nawrotu oraz stanu sprawności.

Zastosowanie tradycyjnych leków cytotoksycznych prawdopodobnie nie przyniesie znaczącego postępu w wynikach leczenia. Jest to silny argument przemawiający za prowadzeniem badań nad nowymi lekami oraz nowymi metodami stanowiącymi zupełnie inny paradygmat terapeutyczny. Opracowanie nowych strategii terapeutycznych potencjalnie stanowi ważny krok w kierunku poprawy wyników leczenia u chorych z rakiem płuca, jednak głównym sposobem zmniejszenia ryzyka związanego z tą chorobą jest zwalczanie palenia tytoniu.

relapse, the length of time from the initial treatment to relapse and their performance status.

Relatively little progress is expected with the use of traditional cytotoxic agents in both NSCLC and SCLC. This is a strong argument for evaluating new agents and new approaches representing a completely different therapeutic paradigm. The development of new therapeutic strategies potentially represents an important step towards improving the outcome of patients with lung cancer, although the main way to reduce the risk of this disease is directly linked to never starting to smoke.

Piśmiennictwo

1. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 533–543.
2. Mountain C.F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1718–1723.
3. 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 randomised clinical trials. *Br. Med. J.* 1995; 311: 899–909.
4. Helsing M., Bergman B., Thaning L., Hero U. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only: a multicentre randomised phase III trial. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 1036–1044.
5. Cullen M.H., Billingham L.J., Woodroffe C.M., Chetiyawardana A.D., Gower N.H., Joshi R. i wsp. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3188–3194.
6. Ruckdeschel J.C., Finkelstein D.M., Mason B.A., Creech R.H. Chemotherapy for metastatic non-small-cell bronchogenic carcinoma: a randomized comparison of four cisplatin-containing regimens. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 72–79.
7. Le Chevalier T., Brisgand D., Douillard J.Y., Pujol J.L., Alberola V., Monnier A. i wsp. 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: 360–367.
8. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P., Weiss G.R., Spiridonidis C.H., Baker L.H. i wsp. Randomized 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: 2459–2465.
9. Cardenal F., Lopez-Cabrero M.P., Anton A., Alberola V., Massuti B., Carrato A. i wsp. Randomized 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: 12–18.
10. Sandler A.B., Nemunaitis J., Denham C., von Pawel J., Cormier Y., Gatzemeier U. i wsp. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 122–130.
11. Bonomi P., Kim K., Fairclough D., Cella D., Kugler J., Rowinsky E. i wsp. 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

- versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 623–631.
12. Crino L., Scagliotti G.V., Ricci S., de Marinis F., Rinaldi M., Gridelli C. i wsp. Gemcitabine and cisplatin versus 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: 3522–3530.
 13. Roszkowski K., Pluzanska A., Krzakowski M., Smith A.P., Saigi E., Aasebo U. i wsp. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 27: 145–157.
 14. Ranson M., Davidson N., Nicolson M., Falk S., Carmichael J., Lopez P. i wsp. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1074–1080.
 15. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P., Langer C., Sandler A., Krook J., Zhu J., Johnson D.H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
 16. Ettinger D.S. Is there a preferred combination chemotherapy regimen for metastatic non-small-cell lung cancer? *Oncologist* 2002; 7: 226–233.
 17. Kelly K., Mikhael-Kamel N., Pan Z., Murphy J., Prindville S., Bunn P.A. A phase I/II trial of paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 3474–3479.
 18. Georgoulas V., Papadakis E., Alexopoulos A., Tsiadaki X., Rapti A., Veslemes M. i wsp. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001; 357: 1478–1484.
 19. Kosmidis P., Mylonakis N., Nicolaidis C., Kalophonos C., Samantas E., Boukovinas J. i wsp. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3578–3585.
 20. Billingham L.J., Cullen M.H. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1671–1675.
 21. Soria J.C., Brisgand D., Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1667–1670.
 22. Sweeney C.J., Zhu J., Sandler A.B., Schiller J., Belani C.P., Langer C. i wsp. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group study E1594: a phase II trial in patients with metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2639–2647.
 23. Frasci G., Lorusso V., Panza N., Comella P., Nicoletta G., Bianco A i wsp. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2529–2536.
 24. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncologist* 2001; 6 (supl.): 14–17.
 25. Gridelli C., Perrone F., Gallo C., Cigolari S., Rossi A., Piantedosi F. i wsp. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 362–372.
 26. Socinski M.A., Schell M.J., Peterman A., Bakri K., Yates S., Gitten R. i wsp. 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: 1335–1343.
 27. Smith I.E., O'Brien M.E., Talbot D.C., Nicolson M.C., Mansi J.L., Hickish T.F. i wsp. 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: 1336–1343.
 28. Fossella F.V., DeVore R., Kerr R.N., Crawford J., Natale R.R., Dunphy F. i wsp. 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: 2354–2362.
 29. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R., Mattson K., Gralla R., O'Rourke M. i wsp. 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: 2095–2103.
 30. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y. i wsp. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2237–2246.
 31. Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S., Lynch T.J., Prager D., Belani C.P. i wsp. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149–2158.
 32. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C., Scagliotti G., Rosell R., Miller V. i wsp. 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: 777–784.
 33. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H., Natale R.B., Miller V., Scagliotti G. i wsp. 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: 785–794.
 34. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic features in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989; 59: 119–126.
 35. Simon G., Ginsberg R.J., Ruckdeschel J.C. Small-cell lung cancer. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 2001; 11: 165–188.
 36. Chute J.P., Chen T., Feigal E., Simon R., Johnson B.E. Twenty years of phase III trials for patients with extensive small-cell lung cancer: perceptible progress. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1794–1801.
 37. Aisner J. Extensive-disease small-cell lung cancer: the thrill of victory the agony of defeat. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 658–665.
 38. Ettinger D.S. New drugs for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 2001; 28: 27–29.
 39. Mascaux C., Paesmans M., Berghmans T., Branle F., Lafitte J.J., Lemaitre F. i wsp. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30: 23–36.
 40. Pujol J.L., Carestia L., Daures J.P. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 8–15.

41. Rizzo J.D., Elias A.D., Stiff P.J., Lazarus H.M., Zhang M.J., Oblon D.J. i wsp. Autologous stem cell transplantation for small cell lung cancer. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 2002; 8: 273–280.
42. Hanna N.H., Einhorn L.H. Small cell lung cancer: state of the art. *Clin. Lung Cancer* 2002; 4: 87–94.
43. Quon H., Shepherd F.A., Payne D.G. The influence of age on the delivery, tolerance, and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 39–45.