

Małgorzata Ploch-Głapińska¹, Jolanta Zapędowska², Maciej Krzakowski²

¹Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pooperacyjna chemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca — przegląd badań z losowym doborem chorych

Postoperative adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer — review of clinical trials with randomization

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Centrum Onkologii, Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: (022) 546 21 69
faks: (022) 644 76 25
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Koncepcja chemioterapii uzupełniającej jest uzasadniona ze względu na niezadowalające rokowanie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w stadium wczesnego zaawansowania, poddawanych doszczętnej resekcji. Wyniki wczesnych badań klinicznych na temat chemioterapii uzupełniającej w NSCLC były niejednoznaczne. Metaanaliza opublikowana w 1995 roku wykazała umiarkowane (statystycznie nieznamienne) zmniejszenie ryzyka zgonu w następstwie stosowania chemioterapii pooperacyjnej z udziałem cisplatyny. W czterech ostatnio przedstawionych badaniach wykazano statystycznie znamienne korzyści w zakresie przeżycia chorych poddawanych uzupełniającej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Inne badania nie potwierdziły korzystnego wpływu chemioterapii. Oczekuje się, że wyniki planowanej metaanalizy badań przeprowadzonych w ostatniej dekadzie pomogą bardziej precyzyjnie wskazać chorych na NSCLC będących optymalnymi kandydatami do uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, wczesne stadium zaawansowania, pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca

ABSTRACT

Given the unsatisfactory prognosis for patients with even completely resected early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), the concept of adjuvant chemotherapy appears justified. However, the results of early clinical trials evaluating adjuvant chemotherapy in NSCLC are mixed. A meta-analysis published in 1995 showed a moderate reduction in the risk of deaths with cisplatin-based chemotherapy given postoperatively, but the difference did not reach statistical significance. Four recent randomised trials demonstrated a statistically significant survival benefit for adjuvant chemotherapy with platinum-based regimens. Other studies failed to show positive results. The planned meta-analysis of recent trials is awaited mainly to identify more precisely best candidates for adjuvant chemotherapy in resected NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer, early stage of disease, postoperative adjuvant chemotherapy

Wstęp

Zarówno w Polsce, jak i na świecie niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*) zajmuje pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów chorych na nowotwory [1, 2]. Niewielka wyleczalność tego nowotworu wynika z niedostępności wartościowych badań przesiewowych dla wykrycia NSCLC we wczesnym okresie rozwoju, a także z częstego wykrywania tego nowotworu w zaawansowanym stadium i skłonności do mnogich przerzutów oraz niskiej chemiowrażliwości. Nie bez znaczenia jest również częste współistnienie dodatkowych chorób (zwykle o charakterze tytoniozależnym), a także dość częste występowanie NSCLC u osób w podeszłym wieku [2].

Pierwotne leczenie chirurgiczne o doszczętnym założeniu jest możliwe u niespełna 1/4 chorych z rozpoznaniem NSCLC, a spośród nich mniej niż połowa ma szansę na przeżycie pięciu lub więcej lat bez nawrotu choroby [3]. U około 30% chorych nawrót choroby ma charakter miejscowy, a w pozostałych przypadkach powstają przerzuty do odległych narządów [4]. Teoretycznie można oczekiwać, że chemioterapia stosowana w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym powinna wpływać korzystnie na możliwości uzyskania wyleczenia, zwłaszcza wobec potwierdzenia niekorzystnego rokowniczo wpływu mikroprzerzutów stwierdzanych we wczesnym okresie rozwoju NSCLC [4].

Dodatkowe uzasadnienie podejmowania prób kojarzenia leczenia chirurgicznego z chemioterapią stanowią wątpliwości na temat stosowania pooperacyjnej radioterapii. W 1998 roku opublikowano wyniki metaanalizy dziewięciu badań randomizowanych, których celem było porównanie rokowania chorych poddawanych napromienianiu pooperacyjnemu z rokowaniem chorych wyłącznie obserwowanych [5]. W metaanalizie wykazano gorsze wyniki w zakresie przeżycia w odniesieniu do wszystkich chorych poddawanych radioterapii. Szczegółowa ocena wpływu pooperacyjnej radioterapii w zależności od stopnia zaawansowania (I, II lub III) i stopnia zajęcia węzłów chłonnych (N0, N1 i N2) ujawniła niekorzystny efekt napromieniania u chorych z niższym stopniem zaawansowania (stopnie I i II oraz obecność cechy N0 lub N1). W odniesieniu do wymienionych podgrup chorych radioterapia pooperacyjna prowadziła do zwiększenia o 21% względnego ryzyka zgonu. Interpretacja tych obserwacji niewątpliwie powinna uwzględnić fakt obecności wśród analizowanych badań również doświadczeń przeprowadzonych w okresie stosowania mniej nowoczesnych technik napromieniania. Negatywny wpływ na przeżycie chorych mógł przynajmniej częściowo wynikać z mniejszej skuteczności i częstszych objawów niepożądanych towarzyszących stosowanym wówczas metodom radioterapii. Niemniej jednak znaczenie pooperacyjnej radioterapii u chorych na NSCLC

jest nierozstrzygnięte [5]. Wymienione obserwacje stanowiły dodatkowe uzasadnienie w kierunku podjęcia prób uzupełniającego leczenia systemowego.

Przedmiotem obecnego omówienia jest przegląd wyników badań klinicznych, których celem była ocena pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej. W omówieniu przyjęto podział na badania opublikowane do 1995 roku i zawarte w metaanalizie z Cambridge przedstawionej w 1995 roku [6] oraz badania, których wyniki opublikowano w okresie późniejszym z wyodrębnieniem doświadczeń grup japońskich z uwagi na ich specyfikę.

Chemioterapia pooperacyjna — badania przedstawione przed 1995 rokiem

Metaanaliza z Cambridge [6] zawierała ocenę wyników 52 randomizowanych badań klinicznych, w których leczono około 9000 chorych. Przedmiotem analizy był wpływ chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z metodami leczenia miejscowego (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) lub postępowania objawowego (najlepsze leczenie wspomagające) w porównaniu z wymienionymi metodami stosowanymi samodzielnie u chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania NSCLC. W części poświęconej porównaniu wyników leczenia chirurgicznego z następową chemioterapią i wyłącznego leczenia chirurgicznego znalazło się osiem badań, które obejmowały informacje o 1394 chorych. Analizując wyniki metaanalizy, należy pamiętać, że pooperacyjna chemioterapia w NSCLC przed datą publikacji wyników metaanalizy z Cambridge nie stanowiła postępowania o udowodnionych korzyściach klinicznych i prowadzono ją wyłącznie eksperymentalnie.

Badania kliniczne opublikowane przed 1995 rokiem obejmowały w większości nieliczne grupy chorych (w połowie badań liczebność ocenianych grup nie przekraczała 100 chorych). Analizowane grupy różniły się pod względem stopnia zaawansowania, zakresu leczenia chirurgicznego oraz rodzaju i długości chemioterapii pooperacyjnej. Przykładem trudności w porównywaniu wymienionych badań ze względu na różnice w zakresie stosowanej chemioterapii jest fakt stosowania zarówno monoterapii, jak i chemioterapii wielolekowej. Poza tym, w części badań nie wykorzystywano schematów zawierających cisplatynę (lek uznawany obecnie za podstawowy składnik chemioterapii NSCLC we wszystkich wskazaniach). Zakładano zwykle wielomiesięczne stosowanie pooperacyjnej chemioterapii (zakres 6–24 miesięcy). Poza tym, badania różniły się pod względem wykorzystania radioterapii pooperacyjnej, a w przypadku jej stosowania również w zakresie technik i dawek. Istotnym wnioskiem metaanalizy z Cambridge było wykazanie niewielkiego wzrostu w przeżyciach chorych leczonych schematami z udziałem cisplatyny — wskaźnik

pięcioletniego przeżycia tych chorych był o niespełna 5% wyższy w porównaniu z chorymi jedynie obserwowanymi. Chemioterapia z wykorzystaniem cisplatyny pozwoliła obniżyć współczynnik zgonów o 13% (iloraz ryzyka — 0,87; $p = 0,08$). Uzupełniająca chemioterapia z udziałem leków o działaniu alkilującym (w np.: cyklofosfamid i pochodne nitrozomocznika) powodowała skrócenie przeżycia chorych o 5% (iloraz ryzyka — 1,15; $p = 0,005$). Stosowanie innych leków (np.: alkaloidy roślinne i etopozyd) przyczyniło się do nieznamiennej poprawy przeżycia na poziomie 4% (iloraz ryzyka — 0,89; $p = 0,3$). Nie udało się udowodnić korelacji między wynikami pooperacyjnej chemioterapii a klasycznymi czynnikami prognostycznymi (płeć i wiek chorych oraz ich stopień sprawności, typ histologiczny nowotworu) [6].

Obserwacja dotycząca możliwości osiągnięcia bardziej korzystnych wyników odległych u chorych na NSCLC w wyniku zastosowania pooperacyjnej chemioterapii z udziałem cisplatyny stanowiła podstawę do rozpoczęcia większych badań prospektywnych z losowym doborem chorych, których celem była ocena rzeczywistej wartości takiego podejścia. Pojawienie się leków cytotoksycznych nowej generacji, których zasadniczą zaletą była lepsza tolerancja, stanowiło dodatkowy argument za podejmowaniem tych badań.

Chemioterapia pooperacyjna — badania przedstawione po 1995 roku

W 2000 roku amerykańska grupa *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) przedstawiła wyniki prospektywnego badania randomizowanego, które objęło 488 chorych z rozpoznaniem NSCLC II i IIIA w stopniu zaawansowania po radykalnym leczeniu chirurgicznym [7]. U większości (65%) chorych wykonano lobektomię. Chorych poddawano pooperacyjnej radioterapii lub jednoczesnej chemio-radioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce 60 mg/m² i etopozydu w dawce 120 mg/m² w odstępie 28 dni (chemioterapię stosowano również po zakończeniu radioterapii — chorzy łącznie otrzymywali cztery cykle leczenia). Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych chemio-radioterapii wynosiła 38 miesięcy, w grupie z wyłączną radioterapią 39 miesięcy. Iloraz ryzyka wynosił 0,93 (95% CI — 0,74–1,18) i nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy ($p = 0,56$) w zakresie przeżycia między badanymi grupami chorych. Trzyletnie przeżycie zaobserwowano u 52% chorych w grupie z wyłączną radioterapią i u 50% chorych w grupie z chemio-radioterapią. Czynniki kliniczne (wiek, płeć, rasa, stopień zaawansowania choroby — stopień II wobec stopnia IIIA, stopień sprawności — 1 wobec 2) oraz doświadczenie chirurga (liczba wykonanych resekcji mięszu płucnego)

nie wpływały zasadniczo na przeżycia. Mediana czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby w grupie z wyłączną radioterapią wynosiła 30,4 miesiąca, a w grupie z chemio-radioterapią 26,1 miesiąca, przy czym różnica nie miała cech znamienności ($p = 0,88$). Względne ryzyko nawrotu w grupie chemio-radioterapii w stosunku do grupy radioterapii wynosiło 0,98 (95% CI — 0,77–1,25). Zwrócono uwagę na znaczną różnicę w zakresie toksyczności leczenia na niekorzyść leczenia skojarzonego, zwłaszcza pod względem powikłań ze strony układu krwiotwórczego (leukopenia IV stopnia wystąpiła u 38% chorych, a neutropenia IV stopnia u 60% chorych, podczas gdy w grupie bez chemioterapii nie obserwowano prawie w ogóle toksyczności hematologicznej) [7].

W 2003 roku przedstawiono wyniki badania *Adjuvant Lung Project Italy* (ALPI) [8], które prowadzono głównie w ośrodkach włoskich. Badanie objęło 1209 chorych z rozpoznaniem NSCLC w stopniach zaawansowania I (42%), II (31%) i IIIA (27%), którzy po leczeniu chirurgicznym otrzymywali trzy cykle chemioterapii według schematu MVP (mitomycyna w dawce 6 mg/m² w pierwszym dniu, windezyna w dawce 3 mg/m² w dniach pierwszym i ósmym, cisplatyna w dawce 100 mg/m² w pierwszym dniu; cykle powtarzane w odstępach 21-dniowych) lub byli poddawani obserwacji, przy czym dopuszczone było również uzupełniające napromienianie po zakończeniu chemioterapii (radioterapię w obu grupach zastosowano u 43% chorych). Ostatecznej ocenie podlegało 1088 chorych. Chemioterapię ukończyło 69% chorych, a u 48% chorych w tej grupie wystąpiły objawy toksyczności III i IV stopnia. Po upływie 64-miesięcznej obserwacji oceniono wyniki leczenia — w tym momencie w obserwacji pozostawało 568 chorych (279 chorych grupy leczonej MVP i 289 chorych z grupy kontrolnej). W analizie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera przy ilorazie ryzyka wynoszącym 0,96 (95% CI — 0,81–1,13) wykazano nieznamienne statystycznie ($p = 0,589$) wzrost dwuletnich i pięcioletnich przeżyć wolnych od nowotworu w grupie chorych poddawanych chemioterapii, który odpowiadał bezwzględnej różnicy zaledwie 1%. Stosując wymienioną metodę statystyczną oszacowano wydłużenie wskaźnika całkowitych przeżyć chorych na dwa miesiące. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 48 i 55 miesięcy dla grupy kontrolnej i grupy chorych otrzymujących chemioterapię pooperacyjną. Drugim celem badania była ocena czasu przeżycia do progresji choroby, który oceniono u 310 chorych leczonych uzupełniająco i 331 z grupy kontrolnej. Stwierdzono nieznamienne statystycznie poprawę czasu przeżycia do progresji (iloraz ryzyka — 0,89; $p = 0,128$), a bezwzględna różnica w zakresie wskaźnika dwuletniego i pięcioletniego czasu przeżycia do progresji wynosiła dla obu grup 4%. Medianę czasu przeżycia do progresji w grupie kontrolnej oszacowano na 28,9 miesiąca, a w grupie otrzymującej chemioterapię na 36,5 miesiąca.

Badanie to [8] przyniosło wynik negatywny. Interpretację jego wyników utrudnia zróżnicowanie chorych pod względem stopnia zaawansowania, a także nieznaną liczbą chorych w stopniu zaawansowania IA, u których leczenie uzupełniające ma najbardziej dyskusyjne znaczenie. W analizie wyników zwraca uwagę największy odsetek zgonów w okresie pierwszego roku obserwacji w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony, co może się wiązać z toksycznością zastosowanego schematu chemioterapii (zaplanowane leczenie ukończyło tylko 69% chorych).

Największym badaniem prospektywnym na temat wartości pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej w NSCLC jest międzynarodowe badanie *International Adjuvant Lung Cancer Trial* (IALT), prowadzone w latach 1995–2000 w wielu ośrodkach europejskich [9]. Badanie objęło 1867 chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym z powodu NSCLC w stopniach klinicznego zaawansowania I–IIIA (pierwotnie planowano ocenę większej liczby chorych, ale ze względu na trudności w ich rekrutacji badanie zakończono wcześniej). Pooperacyjna chemioterapia polegała na podaniu trzech lub czterech cykli cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem (56,4% chorych), winorelbina (26,8% chorych), winblastyną (11% chorych) lub windezyną (5,8% chorych). Przyjęto cztery warianty dawkowania cisplatyny w zależności od liczby podawanych cykli chemioterapii (80 mg/m² — cztery cykle, 100 mg/m² — trzy cykle, 100 mg/m² — cztery cykle lub 120 mg/m² — trzy cykle), z czego wynikała różnica w liczbie cykli ogółem przewidzianych w projekcie badania. Niemal 50% chorych otrzymało cisplatynę w dawce 100 mg/m² w rytmie 3- lub 4-tygodniowym. Ogółem chemioterapię otrzymało 932 chorych, natomiast 935 chorych pozostało w obserwacji. Plan badania dopuszczał stosowanie pooperacyjnej radioterapii do dawki 60 Gy, którą przeprowadzono u 572 chorych (284 w grupie z chemioterapią i 288 w grupie bez chemioterapii). Po okresie obserwacji z medianą 56 miesięcy stwierdzono, że pięć lat przeżyło 44,5% chorych w grupie otrzymującej chemioterapię i 40,4% chorych w grupie pozostającej w obserwacji (odpowiednio liczba zgonów wyniosła 469 wobec 504 w 56-miesięcznej obserwacji). Przeżycie chorych było znacząco bardziej korzystne w grupie otrzymującej chemioterapię (iloraz ryzyka — 0,86; 95% CI — 0,76–0,98; p = 0,03). Dwuletnie przeżycie wolne od progresji w grupie chorych poddawanych pooperacyjnej chemioterapii wyniosło 70,3% (grupa kontrolna — 66,7%), a pięcioletnie przeżycie wolne od progresji choroby stwierdzono u 577 chorych z grupy osób otrzymujących chemioterapię (39,4%) i 518 chorych, których jedynie obserwowano (34,3%). Różnica ta była znamienna statystycznie (p < 0,003). Progresja choroby spowodowała zgon u 361 chorych otrzymujących chemioterapię i 405 chorych w grupie kontrolnej [9].

W latach 1994–2001 przeprowadzono wieloośrodkowe badanie JBR.10 koordynowane przez *National Cancer Institute of Canada* (NCI-C), w którym udział wzięło 482 chorych na NSCLC w stopniach zaawansowania IB i II. Wyniki badania przedstawiono po raz pierwszy w postaci streszczenia zjazdowego podczas kongresu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2004 roku, a następnie w 2005 roku w postaci pełnej publikacji [10]. Po leczeniu chirurgicznym, wybierając losowo, u chorych stosowano chemioterapię lub jedynie ich obserwowano (odpowiednio: 243 i 239 chorych). Chemioterapia polegała na podaniu czterech cykli cisplatyny i winorelbiny w odstępach 28-dniowych. Cisplatynę stosowano w pierwszym i ósmym dniu cyklu w dawce 50 mg/m². Winorelbina początkowo stosowana w dawce 30 mg/m², a następnie od 1995 roku, ze względu na toksyczność hematologiczną, w dawce 25 mg/m² w tym samym rytmie. Spośród chorych przydzielonych do ramienia badania z chemioterapią 65% otrzymało trzy lub cztery cykle leczenia. W grupie chorych poddawanych chemioterapii pięcioletnie przeżycie całkowite osiągnęło wartość 69% w porównaniu z 54-procentowym w grupie chorych obserwowanych, co było znamiennej różnicą (p = 0,03). Odpowiednio, mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 94 miesiące wobec 73 miesięcy (iloraz ryzyka — 0,69; 95% CI — 0,52–0,91; p = 0,04). Pięcioletnie przeżycia bez progresji choroby w grupie chorych otrzymujących chemioterapię wyniosły 61% w porównaniu z 48-procentowym w grupie obserwowanej (p = 0,08). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 46,7 miesiąca w grupie obserwowanej, natomiast w grupie chorych otrzymujących chemioterapię mediana nie została osiągnięta w chwili zamknięcia bazy danych (p < 0,001). U 88% chorych poddanych chemioterapii odnotowano granulocytopenię w III lub IV stopniu, a u 7% wystąpiła gorączka neutropeniczna. Działania niepożądane pozahematologiczne o nasileniu w stopniu III lub IV stwierdzano stosunkowo rzadko (< 10% wszystkich przypadków).

Podczas kongresu ASCO w 2004 roku przedstawiono również wyniki randomizowanego badania amerykańskiej grupy *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB), które realizowano w latach 1996–2003 [11]. W grupie 344 chorych w stopniu zaawansowania IB (T2N0) po leczeniu chirurgicznym stosowano cztery cykle karboplatyny (dawka obliczona dla AUC 6) i paklitakselu (w dawce 200 mg/m²) lub jedynie prowadzono obserwację. Cykle chemioterapii powtarzano w odstępach 21-dniowych. Chemioterapia przyniosła znamienne korzyści w zakresie czteroletniego przeżycia całkowitego, które odnotowano u 71% w porównaniu z 59-procentowym u chorych jedynie obserwowanych. Przeżycie bez nawrotu w ciągu czterech lat było również znamienne bardziej korzystne w grupie osób poddawanych chemioterapii — 61% u leczonych i 50% u obserwowanych

chorych (iloraz ryzyka — 0,62; 95% CI — 0,41–0,95; $p = 0,035$). Po czterech latach obserwacji z powodu nowotworu zmarło 15% chorych poddawanych chemioterapii, natomiast w grupie kontrolnej 26% — odpowiadało to względnej redukcji ryzyka zgonu o 49% ($p = 0,018$). W badaniu stwierdzono również zmniejszenie śmiertelności ogółem (przyczyny nowotworowe i inne) o 38%. Leczenie było dobrze tolerowane — 85% chorych ukończyło planowane cztery cykle chemioterapii (u 5% chorych wystąpiła neuropatia III stopnia).

Brytyjskie wieloośrodkowe badanie *Big Lung Trial* (BLT) przewidywało stosowanie pooperacyjnej chemioterapii lub obserwacji u chorych poddawanych leczeniu chirurgicznemu niekoniecznie z doszczętnym wycięciem guza [12]. Spośród 1394 chorych, u których zastosowano chemioterapię opartą na cisplatynie, wyodrębniono 381 chorych poddanych zabiegowi doszczętnej resekcji guza. W tej grupie 64% chorych otrzymało trzy cykle chemioterapii, a 20% jeden lub dwa cykle (16% chorych nie otrzymało pooperacyjnego leczenia). Wyniki badania nie wykazały żadnych korzyści w zakresie czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych otrzymujących chemioterapię po leczeniu chirurgicznym (iloraz ryzyka — 1,02; $p = 0,98$). U 28% chorych wystąpiły objawy o poważnej toksyczności w stopniu trzecim lub czwartym (głównie mielotoksyczność — 11%). Do chwili publikacji wyników zmarło 176 chorych, co stanowiło 46% całej grupy.

Podczas kongresu ASCO w 2005 roku przedstawiono wyniki badania *Adjuvant Navelbine International Trialists' Association* (ANITA) [13]. Badanie prowadzono w latach 1994–2000 w 14 krajach z udziałem 101 ośrodków. W tym okresie włączono do badania 840 chorych w stopniach klinicznego zaawansowania IB, II i IIIA. Po doszczętnym wycięciu guza chorych losowo przydzielono do grupy, w której poddawano ich jedynie obserwacji (433 chorych), lub do grupy, w której otrzymywali cztery cykle chemioterapii w odstępach 28-dniowych (407 chorych). Każdy cykl chemioterapii obejmował jedno podanie cisplatyny w dawce 100 mg/m² i cztery podania winorelbiny w dawce 30 mg/m². Projekt badania dopuszczał stosowanie pooperacyjnej radioterapii w zależności od preferencji ośrodka. Podstawowym celem była ocena wpływu pooperacyjnej chemioterapii na czas całkowitego przeżycia. Wśród informacji na temat charakterystyki chorych zwraca uwagę przewaga typu nowotworu płaskonabłonkowego (59% wobec 41% dla pozostałych typów histologicznych) i stosunkowo wysoki odsetek pneumonektomii (37%) uzasadniony tylko częściowo tym, że w badaniu uczestniczyło 35% chorych w stopniu zaawansowania IIIA (udział chorych w pozostałych stopniach zaawansowania — 35% dla stopnia IB i 30% dla stopnia II). Po obserwacji z medianą powyżej 70 miesięcy stwierdzono znamienne różnicę na korzyść chorych poddawanych chemioterapii

w zakresie czasu przeżycia do progresji i czasu całkowitego przeżycia. Mediana czasu przeżycia do progresji chorych otrzymujących chemioterapię wyniosła 36,3 miesiąca wobec 20,7 miesiąca u chorych jedynie obserwowanych (iloraz ryzyka 0,76; 95% CI — 0,64–0,90; $p = 0,002$). Odpowiednie wartości mediany czasu całkowitego przeżycia wyniosły 65,8 i 43,7 miesiąca (iloraz ryzyka 0,79; 95% CI — 0,66–0,95; $p = 0,0131$). Różnica 22 miesięcy w zakresie mediany czasu całkowitego przeżycia odpowiada bezwzględnej różnicy na poziomie 8% w odniesieniu do wskaźnika przeżycia pięcioletniego (pięć lat przeżyło 51% chorych poddanych chemioterapii i 43% chorych, których wyłącznie obserwowano). W analizie wpływu wielu zmiennych na czas całkowitego przeżycia dla wszystkich 840 chorych wykazano znamienne wpływy prognostyczny wieku chorych (wiek poniżej 55 lat w porównaniu z 55 lat lub powyżej), stanu węzłów chłonnych (cecha N0 wobec N1 i N2), stopnia zaawansowania (stopień IB i II wobec stopnia IIIA) oraz zastosowania chemioterapii. Natomiast w grupie 403 chorych otrzymujących chemioterapię znamienne statystycznie korzyści w zakresie czasu przeżycia były bardziej zaznaczone u chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA.

Badania japońskie

Kilka badań randomizowanych dotyczących pooperacyjnej chemioterapii przeprowadziły japońskie grupy badawcze. Niezależnie od specyfiki tych badań część z nich wymaga omówienia. Kato i wsp. przeprowadzili badanie randomizowane, do którego włączyli 999 chorych poddanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu z powodu raka gruczołowego w stopniu IA lub IB (T1N0 — 73%, T2N0 — 27%) [14]. Randomizacja objęła 979 chorych — 491 chorych otrzymywało chemioterapię (uracyl/tegafur) przez 2 lata, a 488 chorych było poddanych wyłącznie obserwacji. W okresie obserwacji z medianą 74 miesięcy zmarło ogółem 154 chorych. Stwierdzono znamienne wzrost odsetka przeżyć w grupie chorych poddawanych chemioterapii w porównaniu z chorymi wyłącznie obserwowanymi (pięcioletnie przeżycia odpowiednio — 87,9% i 85,4%; $p = 0,036$), przy czym znamienne korzyści osiągnęli wyłącznie chorzy z patologicznie potwierdzoną cechą T2 (pT2) — pięcioletnie przeżycie odpowiednio: 84,9% i 73,5% ($p = 0,005$). W odniesieniu do chorych z cechą pT1 nie odnotowano różnic znamienych statystycznie.

Inna japońska grupa badawcza *West Japan Study Group* (WJSG) opublikowała wyniki randomizowanego badania, w którym u 332 chorych na NSCLC wyłącznie w I stopniu zaawansowania choroby stosowano również uracyl/tegafur w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym [15]. Oceniano pięcio- i ośmioletnie przeżycia chorych po 12-miesięcznym stosowaniu uracylu/tegafuru w dobowej dawce 300–400 mg. Przeżycie pięcioletnie

i ośmioletnie w grupie chorych poddawanych chemioterapii, które wyniosło odpowiednio 82,2% i 73,0%, nie było znamienne statystycznie w porównaniu z uzyskanymi w grupie kontrolnej (75,9% i 61,2%; $p = 0,105$). Wyraźniej lepsze wyniki stwierdzono natomiast w podgrupie chorych z rozpoznaniem gruczolowego raka z cechą pT1 — chemioterapia znamienne wydłużyła czas całkowitego przeżycia ($p = 0,036$). Korzyści z leczenia nie wykazano w podgrupie chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka ($p = 0,081$).

Negatywny wynik przyniosło badanie, które przedstawili Tada i współautorzy [16]. Spośród chorych pierwotnie zakwalifikowanych do doszczętnego wycięcia guza z powodu NSCLC w stopniach zaawansowania klinicznego od I do III, u 119 potwierdzono patologicznie cechę N2 (pN2) i losowo stosowano trzy cykle pooperacyjnej chemioterapii (cisplatyna i windezyzna) lub poddawano chorych jedynie obserwacji. Badanie przerwano przedwcześnie z powodu niedostatecznej rekrutacji (59 chorych — leczenie uzupełniające, 60 chorych — obserwacja). W obydwu grupach uzyskano zbliżone wyniki w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (18,3 i 16,1 miesięcy; $p = 0,66$) i czasu całkowitego przeżycia (36 miesięcy w obu grupach). Wyniki oceny przeżycia pięcioletniego były nawet nieznacznie lepsze w przypadku chorych, których wyłącznie obserwowano (28,2% i 36,1%; $p = 0,89$). Badanie przyniosło negatywny wynik, ale interpretację jego wyników niewątpliwie utrudnia przerwanie rekrutacji chorych na wczesnym etapie badania i związana z tym niewielka liczebność grup poddawanych próbie.

W 2004 roku przedstawiono wyniki zbiorczej analizy, która uwzględniła wszystkie badania prowadzone w cią-

gu ostatniej dekady na temat pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej w NSCLC [17]. Analizę przeprowadzono na podstawie informacji pochodzących z publikacji dotyczących poszczególnych badań. Autorzy przeanalizowali wyniki 11 prospektywnych badań randomizowanych z udziałem prawie sześciu tysięcy chorych (8 badań japońskich oraz badania IALT, ALPI i BLT). Chemioterapia z udziałem cisplatyny (8 badań) i uracylu/tegafuru (3 badania) przyczyniła się do uzyskania ogólnie wyższego odsetka pięcioletnich przeżyć w porównaniu z grupą chorych wyłącznie obserwowanych po leczeniu chirurgicznym (iloraz ryzyka — 0,87; 95% CI — 0,805–0,944; $p = 0,001$). Schematy uzupełniającej chemioterapii z udziałem cisplatyny jednoznacznie potwierdziły swój korzystny wpływ na przeżycia (iloraz ryzyka — 0,891; 95% CI — 0,815–0,975; $p = 0,012$). Dodatkowo, w grupie 1751 chorych stwierdzono, że leczenie uracylem/tegafurem również znamienne poprawiało przeżycie (iloraz ryzyka — 0,799; $p = 0,015$).

Dyskusja

Metaanaliza z Cambridge [6] wykazała, że stosowanie pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej u chorych z rozpoznaniem NSCLC z udziałem cisplatyny może wywierać korzystny wpływ na przeżycie. Obserwacja ta skłoniła wiele grup badawczych do podjęcia nowych badań w tym kierunku. Najbardziej istotne elementy badań dotyczących pooperacyjnej chemioterapii z losowym doбором chorych, w których wykazano korzyści w zakresie całkowitego czasu przeżycia chorych, przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca — badania z losowym doбором chorych, których wyniki wykazały korzyści w zakresie całkowitego czasu przeżycia chorych

Table 1. Overall survival benefit in patients underwent the postoperative adjuvant chemotherapy — a randomized clinical trial

Badanie	Liczba chorych	Schemat CTH	Bezwzględna różnica w zakresie 5-letniego czasu przeżycia	Populacja chorych odnoszących korzyści (TNM/typ histologiczny)
IALT [9]	1867	DDP + VP16 DDP + VRB DDP + VBL DDP + VND	4%	III (pN2)
NCI-C JBR.10 [10]	482	DDP + VRB	15%	IIA–IIB (pN1)
CALGB 9633 [11]	344	CBDCA + PXL	12%	IB
ANITA [13]	840	DDP + VRB	8%	II–IIIA
Kato i wsp [14]	999	UFT	3%	I/AC
WJSG [15]	332	UFT	4%	I (pT1)/AC

CTH — chemioterapia; TNM — stopień zaawansowania; DDP — cisplatyna; VP16 — etopozyd; VRB — winorelbina; VBL — winblastyna; VND — windezyzna; CBDCA — karboplatyna; PXL — paklitaksel; UFT — uracyl/tegafur; AC — rak gruczolowy

W największym i najważniejszym dotychczas badaniu IALT wykazano bezwzględną różnicę około 4% w zakresie czasu całkowitego przeżycia i około 5% w zakresie czasu przeżycia bez nawrotu choroby po pięcioletniej obserwacji [9]. Z kolei, w równolegle prowadzonym badaniu ALPI nie wykazano znamiennej poprawy wyników w związku z chemioterapią uzupełniającą [8]. Sprzeczność wyników badań ALPI [8] i IALT [9], najważniejszych z opublikowanych doświadczeń dotyczących pooperacyjnej chemioterapii w NSCLC, wynika z kilku przyczyn. Po pierwsze, w ramach chemioterapii stosowanej w badaniu ALPI wykorzystano mitomycynę — lek aktywny w leczeniu NSCLC, ale jednocześnie obciążony istotną pneumotoksycznością. Wyższe ryzyko poważnych powikłań płucnych mogło się przyczynić do uzyskania gorszego wyniku, co mogło mieć szczególne znaczenie u chorych poddawanych również radioterapii. Pogląd ten uzasadnia fakt podania aż u 26% chorych niższej dawki cisplatyny w porównaniu z planowaną zgodnie z założeniami badania (protokół zakładał podanie łącznej dawki 300–400 mg/m², podczas gdy rzeczywista dawka podana u 26% chorych była niższa od 240 mg/m²). Podanie zaniżonej dawki podstawowego leku w programie chemioterapii wiązało się z jej ogólną toksycznością. Po drugie, ogólny odsetek wczesnych zgonów związanych z toksycznością leczenia był niższy w badaniu IALT w porównaniu ze stwierdzonym w badaniu ALPI. Poza tym, w porównaniu z badaniem ALPI, w badaniu IALT było procentowo mniej chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (cecha pN0) lub wyłącznie z przerzutami do węzłów chłonnych wewnątrzplucnych i węzłowych (cecha pN1), a ich dystrybucja w obu ramionach badania IALT była podobna. W związku z tym do badania IALT w mniejszym stopniu odnosi się ewentualny zarzut, że radioterapia stosowana u chorych z mniej zaawansowanymi zmianami w układzie chłonnym wpłynęła na „sztuczną” poprawę wyników chemioterapii.

Stwierdzona w badaniu IALT [9] bezwzględna różnica w zakresie czasu całkowitego przeżycia na poziomie około 4% wykazuje statystyczną znamienność i jest wynikiem nieznacznie gorszym lub nawet porównywalnym do korzyści obserwowanych w odniesieniu do uzupełniającego leczenia systemowego w innych nowotworach. Uzupełniające stosowanie tamoksyfenu w raku piersi (3,2% po pięciu latach) [18], chemioterapii opartej na cisplatynie w raku jajnika (8% po pięciu latach) [19] lub chemioterapii z fluorouracylem oraz kwasem folinowym w raku jelita grubego (5% po trzech latach) [20] stanowią przykłady powszechnie akceptowanego postępowania. Wszystkie wymienione zastosowania systemowego leczenia uzupełniającego powodują dłuższe przeżycie zbliżone do wartości stwierdzonej w badaniu IALT. Poza tym, jak oszacowali autorzy badania IALT [9], stosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej na cisplatynie

po leczeniu chirurgicznym we wczesnym stadium NSCLC może w ciągu roku zapobiec śmierci około siedmiu tysięcy chorych w skali całego świata.

Wyniki badań, w których wykorzystano cytotoksyczne leki nowej generacji (winorelbina w badaniach NCI-C JBR.10 i ANITA oraz paklitaksel w badaniu CALGB) [10, 11, 13] przemawiają za stosowaniem w praktyce klinicznej pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej. Uzasadnieniem są obserwowane korzyści w zakresie przeżycia uzyskane przy stosunkowo niewielkiej toksyczności związanej z leczeniem. Z wyjątkiem badania NCI-C JBR.10 [10], wyniki pozostałych badań z wykorzystaniem leków nowej generacji nie zostały przedstawione w postaci pełnych artykułów na łamach czasopism i z ostateczną weryfikacją znamienności statystycznej wskaźników przeżycia należy się wstrzymać do tego momentu. Trzeba również pamiętać, że w badaniach NCI-C JBR.10 [10] i CALGB [11] liczebność ocenianych grup chorych nie dorównała badaniom ALPI i IALT, a wyniki uzyskano w ściśle wybranych grupach chorych (stopnie zaawansowania IB i II lub IB).

Cytowane w obecnym opracowaniu wyniki badań grup japońskich [14–16] potwierdzają możliwość poprawy wyników leczenia chorych na NSCLC we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania dzięki zastosowaniu pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej. Należy pamiętać, że wyniki tych badań uzyskano w grupach chorych wybranych pod względem typu histologicznego (rak gruczołowy) i zaawansowania (cecha pN0). Niemniej jednak stanowią uzupełnienie wiedzy na temat systemowego leczenia uzupełniającego w NSCLC i wskazują na potrzebę szczegółowej analizy poszczególnych podgrup chorych w celu identyfikacji optymalnego zastosowania chemioterapii pooperacyjnej. Z kolei, wątpliwości dotyczące wyników analizy badań przeprowadzonych w Japonii oraz badań ALPI, IALT i BLT wynikają z faktu jej przeprowadzenia na podstawie informacji uzyskanych z publikacji wyników poszczególnych badań, a nie na podstawie analizy informacji o poszczególnych chorych leczonych w ramach tych badań [17]. Znaczenie wyników badań japońskich ogranicza również fakt stosowania w wielu z nich połączenia uracylu i tegafuru, niedostępnego w praktyce klinicznej w Europie oraz Ameryce Północnej. Korzyści obserwowane po leczeniu tym lekiem badacze japońscy przypisują jego antyangiogennemu działaniu oraz obniżeniu częstości nowych nowotworów pierwotnych. W jednym z badań w grupie kontrolnej stwierdzono wystąpienie nowych nowotworów pierwotnych u niemal 5% chorych w ramieniu z wyłączną obserwacją po leczeniu chirurgicznym, podczas gdy odsetek ten był niemal dwukrotnie niższy w grupie leczonej uracylem/tegafurem [14]. Część z przytoczonych badań prowadzono w odniesieniu do grup chorych bardzo zróżnicowanych pod względem klinicznego zaawansowania (stopnie I–IIIA z obec-

nością cech pN0-N2, co jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania NSCLC). W badaniach, które przyniosły wynik pozytywny [9–11, 13–15], znamienne korzyści obserwowano w odniesieniu do chorych w różnych stopniach klinicznego zaawansowania — III z cechą N2 (badanie IALT), IIA i IIB z cechą N1 (badanie NCI-C JBR.10), IB (badanie CALGB), II i IIIA (badanie ANITA), pT2 (badanie Kato i wsp.) lub pT1 (badanie WJSG). W związku z tymi rozbieżnościami nadal nie ma podstaw do określenia, u których chorych pooperacyjne leczenie ma największe znaczenie.

Nie ma również podstaw do wskazania optymalnego leku, który dodany do pochodnej platyny w ramach leczenia uzupełniającego prowadziłby do uzyskania największych korzyści. W badaniach o pozytywnym wyniku ostatecznym w skojarzeniu z pochodnymi platyny stosowano paklitaksel, winorelbinę, winblastynę, windezynę lub etopozyd oraz skojarzenie uracylu i tegafuru. Należy jednak zauważyć, że badania te najczęściej przeprowadzono z udziałem winorelbiny dodanej do cisplatyny [9, 10, 13]. Wybór schematu chemioterapii o najbardziej korzystnym współczynniku terapeutycznym ma istotne znaczenie wobec faktu prowadzenia leczenia o założeniu uzupełniającym, którego wartość w znacznym stopniu wiąże się z tolerancją i możliwością realizacji zgodnie z wstępnymi założeniami (podanie należnych dawek leków i utrzymanie odpowiedniej intensywności leczenia). Jednocześnie należy mieć świadomość, że jedynie część chorych może odnieść korzyści z leczenia uzupełniającego i jedynie w przypadku tych chorych mogą być uzasadnione działania niepożądane związane z chemioterapią. Stopień realizacji zaplanowanej chemioterapii pooperacyjnej w ramach dotychczasowych badań mieścił się w granicach od 85% [11] do zaledwie 50% [10], a jedną z najczęstszych przyczyn, które uniemożliwiały ukończenie leczenia, były działania niepożądane [21].

Podsumowanie informacji uzyskanych w ramach badań na temat pooperacyjnej chemioterapii chorych na NSCLC, prowadzonych po 1995 roku, wskazuje, że tylko część tych badań (IALT, NCI-C JBR.10, CALGB i ANITA) [9, 10, 11, 13] przyniosło wynik pozytywny. W trzech pozostałych (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group], ALPI, BLT) [7, 8, 12] nie wykazano oczekiwanych korzyści terapeutycznych. Analiza wskaźnika liczby chorych, których należy ogółem poddać leczeniu w celu uzyskania jednego wyleczenia (NNT, *number needed to treat*), wynosi w badaniach pozytywnych 25 lub więcej. Zestawienie wyników badań z wynikiem pozytywnym wskazuje, że 85–95% chorych poddawanych pooperacyjnej chemioterapii nie odnosi korzyści w zakresie czasu przeżycia, a z kolei 40–75% chorych poddawanych wyłącznie obserwacji po leczeniu chirurgicznym osiąga przeżycie pięcioletnie. Dodatkowym ele-

mentem, który wymaga uwzględnienia, jest występowanie poważnych działań niepożądanych u chorych poddawanych pooperacyjnej chemioterapii (w tym zgonów w ich następstwie). Tym bardziej oczekuje się na wyniki przygotowywanej obecnie łącznej metaanalizy *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation* (LACE) na temat pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej z udziałem cisplatyny w NSCLC, która obejmie analizę danych około pięć tysięcy chorych leczonych w ramach najnowszych badań randomizowanych (w tym badań IALT i ALPI). Do czasu opublikowania jej wyników nie można przyjąć pozytywnego wyniku badania IALT oraz badań NCI-C JBR.10, CALGB i ANITA za ostateczny argument za włączeniem uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej do standardu postępowania u wszystkich chorych z rozpoznaniem NSCLC. Wątpliwości nie zmniejsza fakt wspomnianych zastrzeżeń w odniesieniu do metodyki badań o wyniku negatywnym (badania ECOG, ALPI i BLT). Uważa się, że przygotowywana metaanaliza może dostarczyć dowodów, które będą stanowić uzasadnienie rutynowego stosowania pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej w określonych grupach chorych z rozpoznaniem NSCLC. Można również oczekiwać, że na podstawie badań z zakresu genomiki i proteomiki wykonanych retrospektywnie z wykorzystaniem materiału tkankowego uda się ustalić bardziej precyzyjne wskazania dla chemioterapii uzupełniającej w NSCLC, co pozwoli określić podgrupy chorych odnoszących największe korzyści.

Podsumowanie

Dotychczasowe doświadczenia z zastosowaniem pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej świadczą o tym, że takie leczenie może się przyczynić do wydłużenia średniego czasu przeżycia do momentu wystąpienia nawrotu i czasu całkowitego przeżycia chorych poddanych doświetlonej resekcji mięszu płucnego z powodu NSCLC. Obecnie nie ma możliwości precyzyjnego określenia grup chorych, u których zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii pozwala osiągnąć najlepsze wyniki, co jest istotne w aspekcie potencjalnych powikłań związanych z tym leczeniem. Podobnie, nie można zdefiniować optymalnego schematu i czasu leczenia, chociaż schematy z udziałem cisplatyny i leków cytotoksycznych nowej generacji wydają się bardziej wartościowe. W podejmowaniu decyzji o zastosowaniu pooperacyjnej chemioterapii należy uwzględnić jej względnie wysoką toksyczność, co jest ważne z uwagi na częste występowanie u chorych na NSCLC dodatkowych chorób tytoniozależnych i innych obciążeń o istotnym znaczeniu negatywnym w przypadku stosowania chemioterapii. Uwzględnienie ryzyka w związku z współistnieniem tych chorób oraz ocena stanu sprawności i wskaźników

wydolności oddechowej powinny stanowić dodatkowo kryteria kwalifikacji do pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej.

W Polsce rocznie pierwotne leczenie chirurgiczne podejmuje się u niemal 3000 chorych na NSCLC w stopniach klinicznego zaawansowania I–IIIA i określenie wiarygodnych wskazań do pooperacyjnej chemioterapii stanowi niezwykle istotne zagadnienie.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W.A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2003.
2. Jemal A., Thomas A., Murray T. i wsp. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J. Clin.* 2003; 53: 5–26.
3. Mountain C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717.
4. Nesbitt J.C., Putnam J.B., Walsh G.L., Roth J.A., Mountain C.F. Survival in early-stage non-small-cell lung cancer. *Ann. Thor. Surg.* 1995; 60: 466–472.
5. PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257–263.
6. 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. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
7. Keller S.M., Adak S., Wagner H. i wsp. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell carcinoma of the lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1217–1222.
8. Scagliotti G.V., Fossati R., Torri V. i wsp. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2003; 95: 1453–1461.
9. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 351–360.
10. Winton T.L., Livingston R., Johnson D. i wsp. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2589–2597.
11. Strauss G.M., Herndon J., Maddaus D.W. i wsp. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 17 (abstrakt 7019).
12. Waller D., Fairlamb D.J., Gower N. i wsp. The Big Lung Trial (BLT): determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) — preliminary results in the surgical setting. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 632.
13. Douillard J.Y., Rosell R., Delena M. i wsp. ANITA: phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I–III) non-small-cell lung cancer patients: final results after 70-month median follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 16): 624 (abstrakt 7013).
14. Kato H., Ichinose Y., Ohta M. i wsp. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1713–1721.
15. Nakagawa M., Tanaka T., Tsubota N. i wsp. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG). *Ann. Oncol.* 2005; 16: 75–80.
16. Tada H., Tsuchiya R., Ichinose Y. i wsp. A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung. Cancer* 2004; 43: 167–173.
17. Hotta K., Matsuo K., Ueoka H. i wsp. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3860–3867.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
19. Trimbos J.B., Parmar M., Vergote I. i wsp. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel, randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients in early stage ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 105–112.
20. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT): Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939–944.
21. Alam N., Shepherd F.A., Winton T. i wsp. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an analysis of National Cancer Institute of Canada and Intergroup Trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung. Cancer* 2005; 47: 385–394.