

Die medikamentöse Behandlung beim NSCLC

Heutige Optionen in der chemotherapeutischen Palliation

Innert nur wenig mehr als zehn Jahren ist die Chemotherapie beim NSCLC von einer experimentellen Therapie im fortgeschrittenen Stadium zum Bestandteil der Standardbehandlung in allen Stadien geworden. In diesem Beitrag werden die essenziellen Fragen in der Behandlung anhand der neuen Studienresultate diskutiert.

MIKLOS PLESS

Die Entwicklung der palliativen Chemotherapie

In den Siebziger- und Achtzigerjahren betrug das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom (NSCLC) vier bis fünf Monate, das Ein-Jahres-Überleben 10 Prozent, das Zwei-Jahres-Überleben 5 Prozent (1). Viele randomisierte Studien in dieser Zeit ergaben widersprüchliche Resultate bezüglich des Stellenwertes einer palliativen Chemotherapie, deshalb war diese nur im Rahmen von Studien akzeptiert.

Erst die Metaanalysen der frühen Neunzigerjahre zeigten, dass die Prognose durch eine platinhaltige Chemotherapie verbessert werden konnte: Verglichen mit einer rein symptomorientierten supportiven Behandlung («best supportive care», BSC) stieg das mediane Überleben um sechs Wochen, das Ein-Jahres-Überleben um 10 Prozent und das Zwei-Jahres-Überleben um 5 Prozent (2–4). Wichtiger als diese bescheidene Zunahme der Lebenserwartung war, dass die Chemotherapie eine signifikante Verringerung der tumorbedingten Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielte (3, 5). Damit begann, allerdings erst zaghaft, die Ära der palliativen Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC. In der zweiten Hälfte der Neunzigerjahre erreichte eine Reihe neuer Medikamente für die Behandlung des NSCLC den Markt: Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Vinorelbin (so genannte Medikamente der dritten Generation). Jede dieser Substanzen war, in Kombination mit einem Platin, in prospektiv randomisierten Studien wirksamer als eine klassische platinhaltige Chemotherapie (6–9). Bemerkenswert war, dass das Ausmass des Effektes für jedes der neuen Medikamente sehr ähnlich war: Das mediane Überleben wurde um 2 Monate verlängert und lag bei 9 bis 10 Monaten, und das Ein-Jahres-Überleben

betrug nun 34 bis 48 Prozent. Neu war, dass immerhin 20 Prozent aller Patienten mehr als zwei Jahre überlebten. Diese Ergebnisse wurden mit streng selektionierten Patienten in randomisierten Studien gewonnen. Eine Frage war, ob diese Resultate auch für nicht selektionierte Patienten zutreffen würden. Wir untersuchen deshalb alle unsere Patienten in Basel, die wir je mit einer palliativen Chemotherapie für NSCLC behandelten: Auch für diese unselektionierte Gruppe von Patienten konnten wir eine Verbesserung der Ein- und Zwei-Jahres-Prognose um 20 Prozent bestätigen (10) (*Abbildung 1*).

Die heutige palliative Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC besteht in der Regel aus einer Kombination von Cisplatin oder Carboplatin mit einer der oben genannten Drittgenerations-Substanzen.

Folgende Fragen wurden in den letzten Jahren in Studien weiter untersucht:

Gibt es ein bestes Schema?

Die grosse ECOG-Studie 1634 verglich Cisplatin/Paclitaxel als Standardtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Docetaxel und Cisplatin/Gemcitabin: Bezüglich des Überlebens waren keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Kombinationen festzustellen (11). Weil in einer früheren SWOG-Studie der Vergleich zwischen Cisplatin/Vinorelbin mit Carboplatin/Paclitaxel auch keine Unterschiede ergeben hatte (12), kann man alle fünf Therapien als Standard akzeptieren, mit nur unwesentlichen Differenzen bezüglich Ansprechrate und progressionsfreiem Überleben.

Braucht es ein Platin?

In einer Metaanalyse wurde versucht zu definieren, ob mit den modernen Chemotherapeutika-Regime

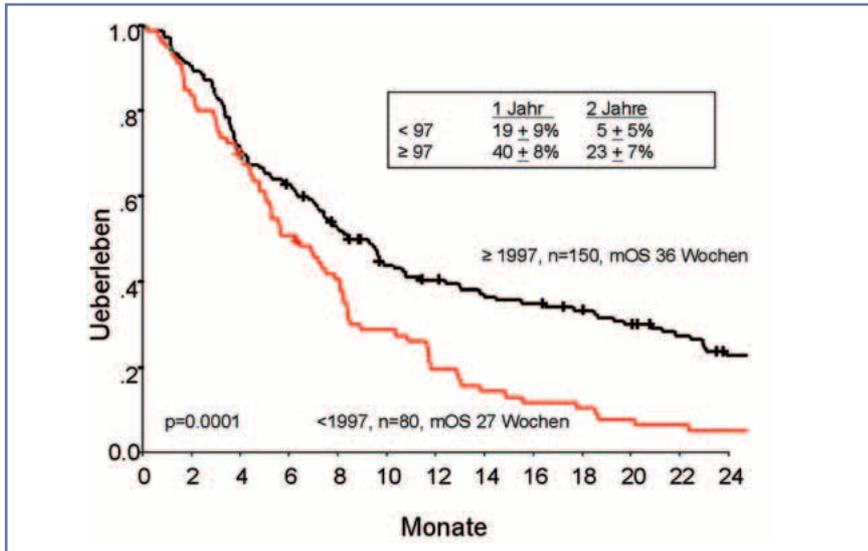


Abbildung 1: Überleben aller Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und palliativer Therapie am Universitätsspital Basel, aufgeteilt nach Zeitraum der Behandlung: bis bzw. seit 1997 (aus F. Waechter, Chest 2005)

Platine noch nötig sind, oder ob gleiche Effizienz bei geringerer Toxizität durch eine platinlose Kombinationstherapie der Drittgenerationsmedikamente erzielt werden kann: Die Studie zeigte, dass die Ansprechrate tiefer war beim Verzicht auf ein Platin, dass sich aber die Überlebenszeit nicht signifikant verschlechterte. Die Toxizität war auch geringer, allerdings nur betreffend Nausea/Erbrechen und hämatologischer Nebenwirkungen. Im Vergleich zum Einsatz von älteren Medikamenten (der Zweitgeneration) oder von Monotherapien der Drittgeneration war jedoch Platin immer besser, auch bezüglich des Überlebens. Deshalb ist heute ein platinhaltiges Doublet Standard; aber nichtplatinhaltige moderne Kombinationen sind durchaus eine Alternative, je nach konkomittierenden Erkrankungen des Patienten (13).

Ist Cisplatin besser als Carboplatin?

Cisplatin hat erhebliche Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, aber auch Neuro- und Ototoxizität. Wegen seiner Nephrotoxizität wird Cisplatin zudem meist im Rahmen einer Kurzhospitalisation verabreicht. Aus diesen Gründen verwenden viele Onkologen stattdessen lieber Carboplatin. Die Frage, ob die beiden Medikamente in der Therapie des NSCLC gleichwertig seien, wurde in einer kürzlich publizierten Metaanalyse untersucht: Die Ansprechrate unter cisplatinhaltiger Therapie war danach signi-

fikant höher als mit Carboplatin. Wenn Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationsmedikament eingesetzt wurde, fand sich ein diskreter Überlebensvorteil zu Gunsten von Cisplatin (14).

Haben moderne Monotherapien einen Stellenwert?

Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin und auch Gemcitabin wurden schon jeweils als Einzelsubstanz eingesetzt und mit dem entsprechenden platinhaltigen Doublet verglichen. Die meisten Studien ergaben einen Vorteil der Kombinationen, sowohl bezüglich Ansprechrate als auch bezüglich Überleben (6, 15–17). Die Metaanalyse von D'Addario kam zum gleichen Resultat. Deshalb ist heute in der Regel eine Kombinationstherapie vorzuziehen (13).

Bringen mehr als zwei Medikamente mehr Effekt?

Frühere Chemotherapieschemata hatten häufig drei Substanzen (wie MIP oder MVP): Diese alten Triplets sind neuen Doublets nicht signifikant überlegen und toxischer; sie sollten nicht mehr verwendet werden (6, 18–20). Auch Studien, die moderne Drittgenerationsmedikamente in Dreierkombinationen mit Zweierkombinationen verglichen, waren in der Mehrzahl negativ oder brachten sogar einen Nachteil für die Dreierkombination (21, 22). Nur die italienische Studie von Comella zeigte ein besseres Resultat für

das Triplet, allerdings war in dieser Studie die Toxizität im Kontrollarm (Vinorelbin/Cisplatin) ungewöhnlich hoch – mit einer sehr hohen Abbruchrate der Chemotherapie (23). Zusammenfassend gibt es zur Zeit keine gute Evidenz für den Einsatz eines Drittgenerationstriplets.

Wie sollte man die älteren Patienten behandeln?

Mehrere Studien haben diese Frage untersucht. Die ELVIS-Studie zeigte, dass, verglichen mit BSC, eine Monotherapie mit Vinorelbin sowohl das Überleben als auch die Lebensqualität signifikant verbesserte. Spätere Studien zeigten das gleiche Resultat für Gemcitabin, aber keine weitere Verbesserung durch eine Kombination von Vinorelbin mit Gemcitabin (24). Retrospektive Analysen der amerikanischen ECOG-Studien E1594 und E5592, welche platinhaltige Doublets einsetzten und über 1400 Patienten einschlossen, zeigten ebenfalls, dass das Alter kein negativer prognostischer Faktor war (25, 26). Die Quintessenz ist, dass ältere Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer palliativen Monotherapie und, unter Umständen, sogar mit einer Kombinationstherapie behandelt werden sollten.

Profitieren auch Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand von einer palliativen Chemotherapie?

Ein schlechter Allgemeinzustand ist ein wichtiger prognostischer Faktor bei NSCLC. So war zum Beispiel das Überleben bei Patienten in den ECOG-Studien abhängig vom Performance-Status (PS): Bei normalem PS (PS 0) betrug das mediane Überleben 9,4 Monate, bei leicht beeinträchtigtem PS (PS 1) noch 6,4 und bei deutlich reduziertem PS (PS 2) lediglich 3,3 Monate (27). Neben der inhärent schlechten Prognose leiden Patienten mit PS2 an mehr Nebenwirkungen unter der Chemotherapie. In einer früheren Studie betrug die Rate der chemotherapiebedingten Todesfälle 10 Prozent (28). In neueren Studien aber scheint sogar für Patienten mit PS 2 eine Monotherapie mit geringer Toxizität, und zum Teil auch eine Kombinationsbehandlung Überlebensvorteile zu bringen (16).

Wie lange soll man behandeln?

In den ersten Studien wurden die Patienten bis zur Krankheitsprogression behandelt. Die ASCO-Guidelines von 1997 schlugen maximal acht Zyklen Chemotherapie vor. In der Zwischenzeit sind mehrere Studien publiziert worden, die sich mit der optimalen Dauer der Behandlung befassen: In einer Studie von Smith wurden drei versus sechs Zyklen von MVP verglichen; es fand sich kein signifikanter Unterschied im Überleben (29). Das gleiche Resultat fand Socinski beim Vergleich Carboplatin/Paclitaxel in vier Zyklen versus Behandlung bis zur Tumorprogression (30). Sogar bei Patienten, deren Tumor initial gut auf eine Therapie anspricht, scheint eine Erhaltung nicht gerechtfertigt zu sein (31). Da es heute wirksame Zweitlinien-Therapien gibt, ist eine Beschränkung auf vier bis maximal sechs Zyklen Chemotherapie bei der Ersttherapie gerechtfertigt.

Gibt es wirksame Zweitlinien-Therapien?

Zwei randomisierte Studien belegen die Wirksamkeit von Docetaxel als Zweitlinien-Therapie bei Resistenz auf die Erstbehandlung oder bei Krankheitsprogression nach der ersten Behandlung (32, 33). In der kanadischen Studie verbesserte die Therapie mit Docetaxel verglichen mit BSC das mediane Überleben um 2,9 Monate (von 4,6 auf 7,5 Monate), dies trotz einer tiefen Ansprechrates von nur 7 Prozent. Docetaxel ist heute Standardtherapie für die Zweitlinien-Behandlung. In einer vor kurzem publizierten randomisierten Studie konnte die Gleichwertigkeit eines weiteren Zytostatikums belegt werden: Pemetrexed war bezüglich aller Endpunkte gleich gut wirksam wie Docetaxel, wurde aber signifikant besser toleriert (34). Damit stehen heute zwei klassische Zytostatika für die Zweitbehandlung zur Verfügung. Die Wirksamkeit konventioneller Chemotherapien über die zweite Linie hinaus scheint gemäss einer retrospektiven Analyse von Massarelli sehr begrenzt zu sein (medianes Überleben: 4 Monate [35]).

Neuere Ansätze

EGFR-Inhibitoren

Die wichtigste neue Entwicklung bei der palliativen Behandlung des NSCLC war

die Einführung der selektiven Hemmer des EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor). EGF-R kommen auf über 70 Prozent aller NSCLC vor. EGF-R dimerisieren nach Bindung ihres Liganden (Transforming Growth Factor alpha oder Epidermal Growth Factor). Diese Dimerisierung führt zur Aktivierung einer Rezeptor-Tyrosinkinase, welche eine intrazelluläre Signalkette auslöst. Der Effekt dieser Signaltransduktion ist eine Proliferationsinduktion der Tumorzellen. Zwei Moleküle, Gefitinib und Erlotinib, hemmen die Tyrosinkinase des EGF-R. Beide können als Tabletten oral angewendet werden, und beide sind beim NSCLC aktiv. Die bisher eindrücklichsten Resultate wurden in einer randomisierten Studie mit Erlotinib erzielt (BR21-Studie), wo es gegen BSC als Zweit- oder Drittlinien-Behandlung getestet wurde (36). Das mediane Überleben wurde von 4,7 auf 6,7 Monate signifikant verbessert. Die Nebenwirkungen waren sehr gering; Hautausschläge und Diarrhö standen im Vordergrund. Interessant war, dass die besten Resultate erreicht wurden bei Patienten aus dem Fernen Osten, bei Nichtrauchern, bei Frauen und bei Patienten mit Adenokarzinomen. Eine sehr ähnliche Vergleichsstudie mit Gefitinib versus BSC ergab überraschenderweise keinen signifikanten Überlebensvorteil für Gefitinib (37), deshalb steht diese Substanz im Moment für NSCLC nicht mehr zur Verfügung.

Es wird nun intensiv nach molekularen Prädiktoren für einen Benefit bezüglich Ansprechen oder – noch wichtiger – bezüglich Überleben unter Therapie mit diesen Medikamenten gesucht. Zwei mögliche Mechanismen wurden bisher identifiziert:

- ▲ eine aktivierende Mutation im EGF-R, die eine konstante Signalwirkung zur Folge hat, und die von den EGF-R-Hemmern erfolgreich unterdrückt werden kann (38, 39)
- ▲ eine Gen-Amplifikation des EGF-R-Gens, gemessen mit FISH, welche vielleicht eine noch bessere prädiktive Aussagekraft hat (40).

Die Resultate der BR21-Studie ergaben aber einen Benefit für fast alle klinischen und molekularen Subgruppen, sodass bis heute keine klaren Selektionskriterien etabliert sind, nach welchen Patienten

für die Therapie mit Erlotinib ausgewählt werden können. Ein Therapieversuch mit Erlotinib ist bei allen Patienten mit akzeptablem Allgemeinzustand und nach dem Versagen der ersten oder auch zweiten konventionellen Chemotherapie gerechtfertigt. Präliminäre Beobachtungen lassen aber vermuten, dass Patienten mit einer Mutation im K-Ras-Gen keinen Benefit durch die EGF-R-Inhibition erfahren werden (41).

Es gibt daneben auch noch monoklonale Antikörper gegen den EGF-R, deren Wirkung darin besteht, die Rezeptor-Dimerisierung und damit Aktivierung zu verhindern. Klinisch am weitesten entwickelt ist der Antikörper Cetuximab. Phase-III-Studien mit Cetuximab bei NSCLC wurden kürzlich abgeschlossen, aber die Resultate liegen noch nicht vor, sodass über den Stellenwert der Antikörper noch keine Aussagen möglich sind.

Angiogenese-Inhibitoren

Eine andere molekulare Art, das Wachstum des Tumors zu hemmen, ist die Verhinderung der Tumorangiogenese mittels eines Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Antikörpers. Dieser Antikörper, Bevacizumab, hemmt die Blutgefässneubildung der Tumoren, indem er den VEGF abfängt, bevor der zu seinem Rezeptor auf den benachbarten Endothelien findet. Bevacizumab wird bereits mit Erfolg beim kolorektalen Karzinom eingesetzt. In einer Phase-II-Studie wurde Bevacizumab zusammen mit einer Standard-Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) untersucht. Neben sehr ermutigenden Daten für Überleben und Ansprechrates fielen vermehrte Todesfälle durch Lungenblutungen auf. Diese traten besonders bei zentral gelegenen Tumoren und Plattenepithelkarzinomen auf (42). Obwohl Bevacizumab in der Regel gut toleriert wird, gibt es eine Reihe von kritischen Nebenwirkungen: So kann es zu Hypertonie kommen; ferner wurden Proteinurie, vermehrte Blutungen, aber auch venöse und arterielle Thrombosen beobachtet. In der folgenden Phase-III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit einer Standardtherapie (Carboplatin/Paclitaxel) verglichen mit einer Chemotherapie alleine; dabei wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und grossen zentralen Tumoren

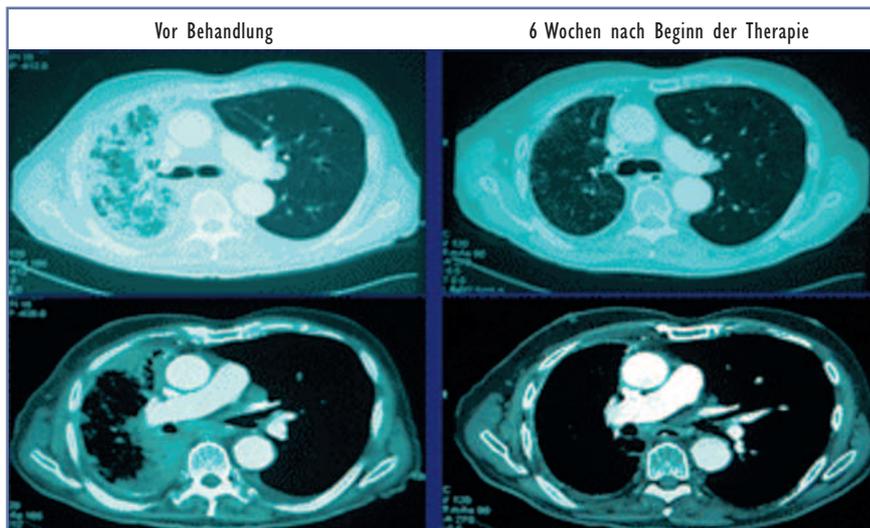


Abbildung 2: Tumorverlauf innerhalb von 6 Wochen bei einem Patienten unter Behandlung mit Erlotinib und Bevacizumab (mit freundlicher Genehmigung von Prof. A. Sandler, Vanderbilt University, USA)

ausgeschlossen. Das mediane Überleben wurde durch die Zugabe von Bevacizumab um zwei Monate verbessert (von 10,2 auf 12,5 Monate), und es fand sich keine Häufung von schweren Lungenblutungen mehr (43). Bevacizumab wird in weiteren Phase-III-Studien untersucht und könnte bald auch zum Standard der Erstbehandlung gehören.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) geht einen anderen Weg; sie versucht, die günstigen Nebenwirkungsprofile der neuen molekularen Medikamente auszunutzen: In der neuesten SAKK-Studie 19/05 wird Erlotinib mit Bevacizumab kombiniert und so ein chemotherapiefreies Erstlinien-Schema eingesetzt. Erst bei Tumorprogression wird dann die konventionelle Chemotherapie angewendet. Wir hoffen dadurch, den Patienten eine bessere Lebensqualität bei unveränderter Lebensdauer anbieten zu können (Abbildung 2).

Zusammenfassend ist Erlotinib bereits heute ein integraler Bestandteil der Zweit- und Drittlinien-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC, und Bevacizumab könnte sehr bald auch zum Standard in der Firstline werden.

Chemotherapie bei früheren Krankheitsstadien

Im Vergleich zum Stand von vor zehn Jahren stehen heute wesentlich bessere Chemotherapiekonzepte für das fortgeschrittene NSCLC zur Verfügung. Dieser

Fortschritt hatte auch Auswirkungen auf die Therapie früherer Stadien des NSCLC: So ist heute im Stadium IIIB eine konkomittierende Chemoradiotherapie mit einem Platin und einer Zweit- (VP16) oder Drittgenerations-Substanz Standard (44). Im Stadium IIIA (N2) ist eine neoadjuvante Chemotherapie, wie sie zum Beispiel durch die SAKK in der 16/96-Studie definiert wurde (3 neoadjuvante Zyklen Cisplatin/Docetaxel) sehr erfolgreich (45). Seit kurzem ist zudem klar, dass für die Stadien IB, II und IIIA eine adjuvante Chemotherapie das Überleben signifikant verbessern kann (46, 47). ▲

PD Dr. med. Miklos Pless
Medizinische Onkologie
Kantonsspital Winterthur

Quellen:

1. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al.: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6(4): 633-641.
2. Grilli R, Oxman AD, Julian JA.: Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993; 11(10): 1866-1872.
3. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al.: Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342(8862): 19-21.
4. 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. *BMJ* 1995; 311(7010): 899-909.

5. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al.: Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3188-94.
6. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al.: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 360-367.
7. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al.: Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 623-631.
8. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al.: 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(1): 122-130.
9. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al.: Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 254-261.
10. Waechter F, Passweg J, Tamm M, Brutsche M, Herrmann R, Pless M.: Significant progress in palliative treatment of non-small cell lung cancer in the past decade. *Chest* 2005; 127(3): 738-747.
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92-98.
12. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al.: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3210-3218.
13. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA.: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2926-2936.
14. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M.: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3852-3859.
15. Georgoulis V.: Docetaxel (taxotere) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Curr Med Chem* 2002; 9(8): 869-877.
16. Lilenbaum RC, Herndon JE, 2nd, List MA, et al.: Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 190-196.

17. Sederholm C.: Gemcitabine versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: preliminary findings in a phase III trial of the Swedish Lung Cancer Study Group. *Semin Oncol* 2002; 29(3 Suppl 9): 50–54.
18. Coy P, Schaafsma J, Schofield JA.: The cost-effectiveness and cost-utility of high-dose palliative radiotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4): 1025–1033.
19. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al.: 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(11): 3522–3530.
20. Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, et al.: Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 142–153.
21. Alberola V, Camps C, Provencio M, et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3207–3213.
22. Souquet PJ, Tan EH, Rodrigues Pereira J, et al.: GLOB-1: a prospective randomised clinical phase III trial comparing vinorelbine-cisplatin with vinorelbine-ifosfamide-cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13(12): 1853–1861.
23. Comella P.: Interim analysis of a phase III trial. Triple- vs. double-agent chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14(7 Suppl 4): 35–40.
24. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al.: 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(5): 362–372.
25. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH.: Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 175–183.
26. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al.: Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(3): 173–181.
27. Jiroutek M, Johnson D, Blum R, et al.: Prognostic Factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of eastern cooperative oncology group (ECOG) trials from 1981–1992. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17.
28. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al.: A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(1): 14–22.
29. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al.: Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1336–1343.
30. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al.: 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(5): 1335–1343.
31. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, et al.: Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 499–506.
32. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al.: 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(12): 2354–2362.
33. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al.: 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(10): 2095–2103.
34. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589–1597.
35. Massarelli E, Andre F, Liu DD, et al.: A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39(1): 55–61.
36. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.
37. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al.: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(9496): 1527–1537.
38. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129–2139.
39. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–1500.
40. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al.: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(9): 643–655.
41. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al.: Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5900–5909.
42. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al.: Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2184–2191.
43. Sandler A, Gray R, Brahmer J, et al.: Randomized phase II/III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial – E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 17.
44. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2692–2699.
45. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, et al.: Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1752–1759.
46. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J.: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 351–360.
47. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al.: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2589–2597.