

# PLAUČIŲ VĖŽIO CHEMOTERAPIJOS PRINCIPAI

DR. MARIUS ŽEMAITIS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

**Reikšminiai žodžiai:** plaučių vėžys, chemoterapija.

**Santrauka.** Straipsnyje aptariami plaučių vėžio chemoterapijos principai.

Nustačius plaučių vėžio diagnozę ir įvertinus navikinio proceso išplitimą bei ligonio būklę, nedelsiant turi būti pradėtas plaučių vėžio gydymas. Kokią plaučių vėžio gydymo taktiką taikyti, turi būti sprendžiama daugiadisciplinio aptarimo metu, o gydymas taikomas tose gydymo įstaigose, kuriose užtikrinamas reikiamas visų daugiadisciplinės komandos narių dalyvavimas, kompleksinis plaučių vėžiu sergančių ligonių ištyrimas bei gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija).

Plaučių vėžio gydymas priklauso nuo naviko histologijos (nesmulkiųjų ląstelių, smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), naviko išplitimo (TNM klasifikacija, stadija), ligonio funkcinės būklės, kvėpavimo sistemos funkcijos, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozės veiksnių.

Chemoterapija yra smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo pagrindas. Tuo tarpu gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius chemoterapija tradiciškai buvo skiriama esant metastazavusiam vėžiui, vėliau pradėta derinti su spinduliniu ar chirurginiu gydymu lokaliai išplitusio vėžio atveju ir tik keleri metai taikoma adjuvantinė chemoterapija, kuri skiriama ligoniams, sergantiems ankstyvu plaučių vėžiu po radikali operacijos.

Chemoterapija platinos preparatų pagrindu pailgina geros funkcinės būklės pacientų, sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę, garantuoja simptomų kontrolę ir geresnę gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra.

## PROGNOZĖS VEIKSNIAI

Priimant sprendimą dėl plaučių vėžio chemoterapijos, būtina įvertinti prognozės veiksnius. Vienais atvejais esant palankiai prognozei galima rekomenduoti agresyvesnę chemoterapiją numatant didesnę nepageidaujamų reiškinių tikimybę, kad būtų pailginta gyvenimo trukmė, kitais atvejais esant nepalankiai prognozei reikėtų rinktis mažiau agresyvų gydymą, kad būtų pagerinta gyvenimo kokybė ir kontroliuojami simptomai.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio prognozės veiksniai:

- Ligoniams, kurių funkcinė būklė 0 ar 1 balas pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija.

- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė 2 balai pagal ECOG, rutininė chemoterapija nerekomenduojama, tikslin-ga spęsti individualiai. Jiems chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija) rekomenduojama kaip pirmaeilis gydymas. Chemoterapija karboplatinose pagrindu ar redukuota cisplatinose doze rekomenduojama kaip gydymo alternatyva.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė daugiau kaip 2 balai pagal ECOG, chemoterapija nerekomenduojama.
- Stadija. Mažesnė stadija lemia geresnę prognozę.
- Metastazių skaičius. Esant pavienei metastazei kai kuriais atvejais galima skirti agresyvesnį gydymą.
- Kiti veiksniai (lytis, amžius, kūno masės netekimas, histologija) nėra pastovūs prognozės veiksniai. Chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija) rekomenduojama kaip pirmaeilis gydymas vyresniems ligoniams. Chemoterapija platinos preparatų pagrindu, galbūt redukuojant cisplatinose dozę, rekomenduojama kaip gydymo alternatyva geros funkcinės būklės vyresniems ligoniams, kurių organų funkcija pakankamai gera.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio prognozės veiksniai:

- Ligoniams, kurių funkcinė būklė 0 ar 1 balo pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija.
- Neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių blogą funkcinę būklę (3 ar 4 balai pagal ECOG) lemia plaučių vėžys, rekomenduojama apsvarstyti chemoterapijos klausimą.
- Neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių blogą funkcinę būklę (3 ar 4 balai pagal ECOG) lemia kitos būklės (ne plaučių vėžys), chemoterapija nerekomenduojama.
- Esant išplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui ir blogai funkcinėi būklei, chemoterapija nerekomenduojama.

## CHEMOTERAPIJOS SCHEMA

### Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Pirmiausia rekomenduojama skirti chemoterapiją platinos preparatų pagrindu. Chemoterapija platinos pre-

paratu (cisplatina ar karboplatina) ir vienu iš trečios kartos antinavikinių vaistų (gemcitabino, docetakselio, paklitakselio, vinorelbino) rekomenduojama kaip standartinis pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių chemoterapinis gydymas, lemiantis ilgesnę gyvenimo trukmę, palyginti su chemoterapija platinos preparatu ir antros kartos antinavikiniu vaistu (pvz., etopozidu). Nė viena pirmos eilės chemoterapijos schema su platinos preparato ir trečios kartos antinavikiniu vaisto deriniu nėra pranašesnė už kitą. Chemoterapijos schemas, neturinčios platinos preparatų, galėtų būti gydymo alternatyva, kai negalima skirti platinos preparatų. Nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą taikant pirmos eilės chemoterapiją ar po jos, rekomenduojama skirti antros eilės chemoterapiją docetakseliu, pemetreksedu ar erlotinibu. Trečios eilės chemoterapijai rekomenduojama skirti erlotinibą.

### Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti rekomenduojamas cisplatinos ir etopozido derinys yra veiksmingesnis už ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino derinį. Cisplatiną pakeisti karboplatina galima tik tuo atveju, jei yra kontraindikacijų vartoti cisplatiną ar ji netoleruojama. Cisplatinos ir etopozido derinį galima skirti kartu su spinduliniu gydymu. Esant išplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui rekomenduojama skirti cisplatiną ir etopozidą, bet kitų antinavikinių vaistų veiksmingumas priylgsta cisplatinos ir etopozido deriniui. Esant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atkryčiui ar progresavimui, kai ligoonio funkcinė būklė gera, tolesnė chemoterapija priklauso nuo atsako į pirmos eilės chemoterapiją, ligoonio funkcinės būklės bei laiko iki atkryčio ar progresavimo. Jei taikant pirmos eilės chemoterapiją atsako nebuvo, o atkrytis ar progresavimas nustatytas 2–3 mėnesių laikotarpiu, smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas atspariu ir numatomo atsako į gydymą dažnumas neviršija 10 proc. Jei laiko tarpas nuo chemoterapijos pabaigos iki atkryčio ar progresavimo viršija du (tris) mėn., toks smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas jautriu, nes numatomas atsako dažnumas siekia iki 25 proc. Kai kurie tyrėjai nurodo, kad laiko riba, skirianti jautrų ir atsparų smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, turėtų būti 6 mėnesiai. Jei laiko tarpas iki atkryčio ar progresavimo – daugiau kaip 6 mėnesiai, rekomenduojama kartoti pradinę chemoterapiją, jei trumpesnis, rekomenduojama skirti iki tol netaikytą chemoterapijos schemą. Nustačius, kad topotekanas toks pat veiksmingas kaip ir CAV (ciklofosfamidą, doksorubiciną, vinkristiną) schema, jis buvo patvirtintas jautraus atsinaujusio, progresuojančio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartu. Nesant galimybių skirti topotekano, rekomenduojama CAV schema ar geriamasis etopozidas (pastarasis mažiau veiksmingas nei CAV derinys). Kaip gydyti atsparų (laiko tarpas trumpesnis kaip 2–3 mėn.) atsinaujinantį, progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, nėra sutarta. Rekomenduojama CAV schema.

## CHEMOTERAPIJOS TRUKMĖ

### Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Rekomenduojama skirti ne daugiau kaip 4–6 pirmos eilės chemoterapijos kursus. Rekomenduojami 2–4 neoadjuvantinės chemoterapijos kursai prieš chirurginį ar spindulinį gydymą lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju.

### Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Esant neišplitusiam vėžiui prieš spindulinį gydymą ar kartu su juo rekomenduojami 4 kursai, išplitusiam – 6 kursai.

Neretai antros ar trečios eilės antinavikiniais vaistais rekomenduojama gydyti, kol bus pasiektas maksimalus efektas, gydymas taps neveiksmingas arba kol atsiras netoleravimas dėl toksiškumo.

## ANTINAVIKINIŲ VAISTŲ SKAIČIUS, GYDYMO INTENSYVINIMAS

### Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Pirmos eilės chemoterapijai rekomenduojamas dviejų antinavikinių vaistų derinys. Gydant trimis antinavikiniais vaistais (išimtis bevacizumabo derinys su chemoterapija) gyvenimo trukmė akivaizdžiau nepailgėja, o nepageidaujamų reiškinių smarkiai padaugėja.

### Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Šiuo metu chemoterapijos schemose nerekomenduojama didinti antinavikinių vaistų skaičiaus ir dozės ar keisti chemoterapijos schemas, nelemiančias kryžminio atsparumo, nes tai nepailgina gyvenimo trukmės, palyginti su standartiniu gydymu.

### Monoterapija

Pirmos eilės chemoterapija trečios kartos antinavikiniais vaistais (monoterapija) pailgina nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ar pagerina gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra. Monoterapija rekomenduojama nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems vyresniems ar blogesnės funkcinės būklės (2 balai pagal ECOG) ligoniams. Geriamasis etopozidas yra mažiau veiksmingas nei chemoterapija vaistų deriniais gydant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius.

### Gydymo veiksmingumo vertinimo metodika

- Chemoterapijos veiksmingumas (radiologinis atsakas pagal RECIST kriterijus) vertinamas kas antrą chemoterapijos kursą, chemoterapijos toleravimas ir toksiškumas – nuolat.
- Jei yra atsakas ir chemoterapija toleruojama gerai, rekomenduojami 6 kursai.
- Jei liga stabili ar/ir chemoterapija toleruojama blogai dėl toksiškumo – 4 kursai.
- Jei liga progresuoja, keičiama į antros (ar trečios) eilės chemoterapiją arba chemoterapija nutraukia-

ma ir skiriama geriausia palaikomoji priežiūra.

- Gydant lokaliai išplitusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, prieš spindulinį arba operacinį gydymą skiriama:
  - 2 chemoterapijos kursai – jei liga progresuoja ar chemoterapija blogai toleruojama dėl toksiškumo;
  - iki 4 chemoterapijos kursų – jei nustatomas atsakas ar liga stabili ir chemoterapija toleruojama gerai.
- Gydymo efektyvumo vertinimas:
  - plaučių naviko dinamikai įvertinti atliekama krūtinės ląstos rentgenograma, jei ji neinformatyvi – krūtinės ląstos KT;
  - metastazių dinamikai įvertinti tyrimo metodai parenkami pagal metastazių lokalizaciją.
- Baigus visą gydymo kursą atliekama kontrolinė krūtinės ląstos KT (jei buvo atlikta pradinė KT).

### CHEMOTERAPIJOS VIETA TAIKANT KOMBINUOTĄ PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYMĄ

Plaučių vėžiui gydyti taikomi keli būdai: chirurginis, spindulinis, chemoterapija, tačiau šiuolaikinis plaučių vėžio gydymas dažniausiai grindžiamas gydymu derinant kelis būdus. Taigi labai svarbų vaidmenį atlieka daugiadisciplinis konkretaus ligos atvejo aptarimas.

#### Adjuvantinė nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio chemoterapija

Operacija yra ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, tačiau tik nedidelė dalis ligonių operuojami, ir net prieš operaciją nustačius pirmos stadijos vėžį per penkerius metus miršta trečdalis. Pagrindinė tokio mirštamumo priežastis – plaučių vėžio atkrytis su atokiosiomis metastazėmis. Taigi adjuvantinės chemoterapijos tikslas – sunaikinti mikrometastazes ir pagerinti ligos prognozę. Ilgą laiką adjuvantinė chemoterapija po radikalios operacijos nebuvo rekomenduojama, nes nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingos įtakos ligonių gyvenimo trukmei. Situacija pasikeitė per paskutinius ketverius metus, kai klinikiniais atsitiktinių imčių tyrimais ir metaanalize įrodyta, kad adjuvantinė chemoterapija cisplatinos pagrindu statistiškai reikšmingai pailgina ligonių gyvenimo trukmę po radikalios ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio operacijos, palyginti vien tik su chirurginiu gydymu. Todėl adjuvantinė chemoterapija cisplatinos pagrindu rekomenduojama praėjus 4–6 savaitėms po radikalios nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio operacijos geros funkcinės būklės (0 ar 1 balai pagal ECOG) ligoniams, kurie visiškai atsitausė po operacijos ir neturi reikšmingų gretutinių ligų. Adjuvantinės chemoterapijos nauda įrodyta gydant II ir III stadijos radikaliai išoperuotą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Po operacijos nustačius I stadiją, adjuvantinės chemoterapijos skirti nerekomenduojama, kitu atveju tolesnę gydymo taktiką reikėtų aptarti daugiadisciplinės komandos pasitarime.

#### Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Lokaliai išplitusiam (III stadijos) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui pagal TNM klasifikaciją priskiriama nevienalytė grupė navikų – nuo rezektabilaus T3N1 iki nerezektabilaus T4N3 su piktybiniu pleuritu, kai taikoma tik chemoterapija. Todėl nėra vieno gydymo metodo šios grupės pacientams. Siekiant lokaliai ir sisteminės kontrolės, pirmenybė teikiama daugiadisciplinei pagalbai ir kombinuotam gydymui. Labai svarbus vaidmuo tenka tiksliai navikinio proceso išplitimo, ypač tarpuplaučyje, nustatymui (taip pat ir invaziniais tyrimo metodais) prieš planuojamą kombinuotą gydymą.

III B stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas didelių diskusijų nekelia, bet III A stadijos – iki šiol tebėra diskusijų objektas. Geros funkcinės būklės (0 ar 1 balai pagal ECOG) III B stadijos (be piktybinio pleurito) ligoniams rekomenduojamas chemospindulinis gydymas. Chemospindulinis gydymas veiksmingesnis nei vien spindulinis gydymas. Sutampantis chemospindulinis gydymas veiksmingesnis, bet ir toksiškesnis nei nuoseklus chemospindulinis gydymas. Kai lignonio funkcinė būklė blogesnė (2 balai pagal ECOG), rekomenduojama apsiriboti tik spinduliniu gydymu.

III A1 ir III A2 pogrupio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju priešoperacinio tyrimo metu išplitimas į tarpuplaučio limfmazgius nenustatomas, todėl tolesnė gydymo taktika priklauso nuo rezekcijos kraštų būklės. Jei N2 nustatyta operacijos metu ir rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama pirmiau chemoterapija ir po to spindulinis gydymas arba chemospindulinis gydymas ir chemoterapija. Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pirmiau pooperacinis spindulinis gydymas ir po to chemoterapija arba chemospindulinis gydymas ir chemoterapija.

Dėl III A3 (potencialiai rezektabilaus) pogrupio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo nėra bendros nuomonės. Sudėtinis gydymas geriau nei vien tik chirurginis. Trečios fazės klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų duomenys prieštaringi, todėl neoadjuvantinės chemoterapijos ir operacijos derinys vienų tyrėjų rekomenduojamas tik klinikiniuose tyrimuose, kitų – kaip gydymo standartas. Mes šiose rekomendacijose paliekame abi gydymo galimybes – pasirinkimą turėtų lemti daugiadisciplinė komanda: neoadjuvantinė chemoterapija ir operacija arba chemospindulinis gydymas.

III A4 pogrupio ligoniai gydomi kaip ir III B stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantys ligoniai.

#### Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio kombinuotas gydymas

Chemospindulinis gydymas sumažina lokalių atkryčių dažnumą ir pailgina neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę,



palyginti vien su chemoterapija. Ankstyvas sutampan-  
tis chemospindulinis gydymas statistiškai reikšmingai  
pailgina neišplitusių smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu  
sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su vėly-  
vu sutampančių ar nuosekliu chemospinduliniu gydy-  
mu, tačiau sutampančias chemospindulinis gydymas yra  
toksiškesnis. Taigi spindulinį gydymą geros funkcinės  
būklės ligoniams rekomenduojama pradėti kartu su  
pirmu arba antru chemoterapijos kursu.

#### PRINCIPLES OF LUNG CANCER CHEMOTHERAPY

MARIUS ŽEMAITIS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Keywords:** lung cancer, chemotherapy.

**Summary.** Literary data concerning principles of lung cancer chemothe-  
rapy have been presented.

#### LITERATŪRA

- American College of the Chest Physicians (ACCP). Clinical practice guid-  
lines for lung cancer prevention, diagnosis and treatment. *Chest* 2003; 123.
- Antonelli G, Priolo D, Vitale F, Ferrau F. Locally advanced non-small cell  
lung cancer: different strategies for different diseases. *Ann Oncol* 2006;  
17: 24-27.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant  
Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemo-  
therapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer.  
*NEngl JMed* 2004; 350 (4): 351-360.
- Bria E, Ceribelli A, Trovo MG, et al. Non-small cell lung cancer: early stag-  
es. *Ann Oncol* 2006; 17: 17-21.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: Ametaanalysis using up-  
dated data on individual patients from 52 randomized trials. Non-Small  
Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- De Petris L, Crino L, Scagliotti GV, et al. Treatment of advanced non-small  
cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 36-41.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cis-  
platin versus observation in patients with completely resected stage IB-  
IIIA non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist  
Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7  
(9): 719-727.
- ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and  
follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2005; 16:  
i10-i12.
- ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and  
follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 2005; 16: i7-i9.
- Fischer JR, Ohnmacht U, Rieger N, Zemaitis M, Stoffregen C, Manegold  
C, Lahm H. Prognostic significance of RASSF1A promoter methylation on  
survival of non-small cell lung cancer patients treated with gemcitabine.  
*Lung Cancer* 2007; 56 (1): 115-23.
- Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational,  
phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorel-  
bine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326  
study group. *J. Clin Oncol* 2003; 21 (16): 3016-3024.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent ver-  
sus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin,  
vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung can-  
cer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
- Gebbia V, Galetta D, De Marinis F. Non-small cell lung cancer patients  
with ECOGPS2: unsolved questions and lessons from clinical trials. *Ann  
Oncol* 2005; 16: 123-131.
- Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-  
cell lung cancer in the elderly: results of an International Expert Panel.  
*J Clin Oncol* 2005; 23: 3125-3137.
- Hana N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of peme-  
trexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previ-  
ously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1589-1597.
- Hotta K, Matsuo K, Kiura K, et al. Advances in our understanding of post-  
operative adjuvant chemotherapy in resectable non-small cell lung can-  
cer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 144-150.
- National Cancer Institute. Treatment statement for Health professionals.  
Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. Pasiakta [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
- National Health and Medical Council. Clinical practice guidelines for the  
prevention, diagnosis and management of lung cancer. Sydney 2005.  
Pasiakta [www.nhmrc.gov.au/publications](http://www.nhmrc.gov.au/publications)
- National Institute for Clinical Excellence. Lung cancer: the diagnosis and  
treatment of lung cancer. London 2005. Pasiakta [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice  
Guidelines in Oncology – v.1.2007. Pasiakta [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT (ed.). Lung can-  
cer: Principles and practice. 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins,  
Philadelphia, 2006.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical On-  
cology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guidelines:  
update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing  
preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients  
with non-small-cell lung cancer. *NEngl JMed* 1994; 330 (3): 153-158.
- Rosti G, Bevilacqua G, Bidol P, et al. Small cell lung cancer. *Ann Oncol*  
2006; 17: 5-10.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with  
bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *NEngl JMed* 2006; 355:  
2542-2550.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology  
Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-  
small-cell lung cancer. *NEngl JMed* 2002; 346 (2): 319-323.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of pa-  
tients with lung cancer. Anational clinical guideline. Edinburgh 2005.  
Pasiakta [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- Shepherd FA, Fdancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of  
docetaxel versus best supportive care in patients with advanced non-  
small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemo-  
therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2095-2103.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previ-  
ously treated non-small-cell lung cancer. *NEngl JMed* 2005; 353 (2): 123-132.
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer.  
*NEngl JMed* 2004; 350: 379-392.
- Spiro SG (ed.). Lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001, p.329.
- Trodella L, D'Angelillo RM, Granone P. Multimodality treatment in lo-  
cally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 32-33.
- 42nd annual meeting of American Society of Clinical Oncology. 2006  
Educational book. Alexandria, VA, 2006.