

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Adjuvan Kemoterapi

ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR EARLY-STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: REVIEW

Dr. Arzu YAREN,^a Dr. İlhan ÖZTOP^b

^aİç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, DENİZLİ
^bDokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İZMİR

Özet

Akciğer kanseri halen dünyada en önemli ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastaların üçte birinden daha azı erken evrede yakalanabilmekte ve küratif amaçlı cerrahi tedaviye rağmen anlamlı oranda relaps izlenmektedir. Bu relapsların çoğunluğu ise uzak metastazlar halinde ortaya çıkmaktadır. Yakın zamana kadar kemoterapi ve/veya radyoterapi ile yapılan postoperatif tedavi çalışmalarında anlamlı bir sağkalım avantajı gösterilememiştir. Son yıllarda özellikle adjuvan kemoterapinin olumlu katkıları ile ilgili yeni çalışmaların yayınlanması erken evre KHDAK'da adjuvan kemoterapinin yerinin tekrar gündeme oturmasına neden olmuştur. Bu derlemede, yakın dönemde yayınlanan yeni adjuvan kemoterapi çalışmaları ile meta-analizler de değerlendirilerek adjuvan kemoterapinin yerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, adjuvan kemoterapi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:649-654

Abstract

Lung cancer is the leading cause of death in the world. Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents about 80% of the all lung cancers. Less than one-third of these patients present with early stage cancer and substantial relapses are observed despite curative surgical treatment. Recurrences are usually in the form of extrathoracic and distant metastases. Until recently, in the vast majority of studies involving postoperative treatments including chemotherapy and/or radiotherapy, no substantial survival advantage was demonstrated. Recent reports within the last 2 years with results favoring adjuvant chemotherapy, led to the consideration of adjuvant chemotherapy again. This review aims to summarize the role of adjuvant chemotherapy by evaluating novel adjuvant chemotherapy studies and meta-analyses for the use of this treatment modality in resected NSCLC.

Key Words: Carcinoma, non-small-cell lung, chemotherapy, adjuvant

Akciğer kanseri günümüzde her iki cinste de kanser-nedenli ölümler arasında ilk sırada yer alan ciddi bir sağlık sorunudur.¹ KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'nini oluşturmakta ve hastaların üçte ikisinden fazlası ileri evrede yakalanabilmektedir. Bu grup hastalarda küratif cerrahi tedavi olanağı söz konusu olmayıp, radyoterapi ve kemoterapi tedavi modelleri farklı şekillerde uygulanmaktadır. Erken evre (Evre I-II)'de yakalanan hastalarda ise küratif

amaçlı cerrahi tedaviye rağmen anlamlı oranda relaps izlenmekte ve bu relapsların çoğunluğunun uzak metastazlar halinde ortaya çıktığı dikkati çekmektedir.² Evre IA hastalarda bile 5 yıllık sağkalım %67'yi geçmemektedir.³ Bu durum, KHDAK'nın başlangıçtan itibaren sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmekte ve erken evre hastalarda sistemik mikrometastazların kontrol edilmesi bakımından adjuvan kemoterapinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Eski Jenerasyon Ajanlarla Yapılan Adjuvan Kemoterapi Çalışmaları

KHDAK'da adjuvan kemoterapi uygulaması ile ilgili ilk çalışmalar 1960'lı yıllara dayanmaktadır. Bu çalışmalarda hasta popülasyonu heterojen ve uygulanan kemoterapi rejimlerinin etkinliği

Geliş Tarihi/Received: 24.05.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Arzu YAREN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, DENİZLİ
arzu_yaren@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

649

düşüktür. Sonraki dönemde ise akciğer kanserinde etkinliği iyi bilinen sisplatin-temelli rejimlerle çalışmalar gerçekleştirilmiştir. 1995 yılında bu çalışmaları değerlendiren bir meta-analiz yayınlanmış ve sisplatin-temelli adjuvan kemoterapinin ölüm oranında %13 azalma (HR: 0.87) ve genel sağkalımda %5 oranında iyileşme sağladığı bildirilmiştir.⁴ Adjuvan kemoterapi ile elde edilen sağkalım avantajının sınırda bir avantaj olarak görünmesine karşın meta-analizde değerlendirmeye alınan çalışmaların az sayıda hasta içerdiği, hasta popülasyonlarının heterojen olduğu, hastaların ancak yarısının planlanan dozda sisplatin tedavisini alabildiği ve kemoterapi doz yoğunluğunda yetersizlikler olduğu unutulmamalıdır.

Sonraki yıllarda daha geniş hasta gruplarında sisplatin-temelli rejimlerle adjuvan kemoterapi çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan ilki bir İtalyan çalışması “The Adjuvant Lung Project of Italy (ALPI)” olup, 1088 erken evre (Evre I-III) KHDAK’lı hasta yalnız cerrahi ya da cerrahiye takiben adjuvan kemoterapi (mitomisin C, vindesin, sisplatin (MVP)) kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada planlanan kemoterapinin ancak %56’sı uygulanabilmiştir. Progresyona kadar geçen zaman (HR: 0.89) ve genel sağkalım (HR: 0.96) bakımından MVP kemoterapisi lehine sonuç elde edilmesine rağmen bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ayrıca MVP kolunda daha fazla kanser-dışı nedenlerden ölüm olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 1).⁵

İngiltere’de gerçekleştirilen randomize çalışmada “Big Lung Trial (BLT)” ise Evre I-III hastalığı olup, tam olarak rezeke edilmiş 381 KHDAK’lı hasta tedavisiz izlem ya da 4 sisplatin-temelli rejimden birini almak üzere randomize edilmiştir. Bu rejimler;

- a. Mitomisin C, ifosfamid, sisplatin (MIC);
- b. Mitomisin C, vinblastin, sisplatin (MVinbP);
- c. Sisplatin ve vinblastin (Pvinb);
- d. Sisplatin ve vindesin (PV) rejimleridir.

Tedavi alan ve almayan gruplar arasında sağkalım farkı gözlenmemiş (HR: 1.0) ve kemoterapi kolunda daha fazla kanser-dışı ölümlerin meydana geldiği rapor edilmiştir (Tablo 1).⁶

Daha yüksek hasta sayısına sahip (1867 hasta) Fransız çalışmasında “The International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)” erken evre (Evre I-III) KHDAK’lı hastalar yalnız cerrahi ya da cerrahiye takiben adjuvan kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Kemoterapi rejimi olarak sisplatin/etoposid, sisplatin/vinorelbin, sisplatin/vindesin ya da sisplatin/vinblastin rejimlerinden birisi kullanılmıştır. Hastaların %76’sının planlanan tedaviyi alabildiği bu çalışmada hem progresyona kadar geçen zaman (HR: 0.83) hem de genel sağkalım (HR: 0.86) bakımından kemoterapi lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir.⁷ Ayrıca kanser-dışı nedenlere bağlı ölüm

Tablo 1. Eski jenerasyon kemoterapötik ajanlarla yapılan adjuvan tedavi çalışmaları.

Çalışma	Evre	n	Tedavi	HR	p
ALPI	(I-III)	1088	MVP vs İzlem	NSK: 0.89 GSK: 0.96	p> 0.05 p> 0.05
BLT	(I-III)	381	MIC, MVinbP, Pvinb, PV vs İzlem	GSK: 1.0	p> 0.05
IALT	(I-III)	1867	EP, PVino, Pvinb, PV vs İzlem	NSK: 0.83 GSK: 0.86	p= 0.003 p= 0.03
Kato H.	(I) (Adeno Ca)	979	UFT vs İzlem	NSK: 0.97 GSK: 0.71	p> 0.05 p= 0.04

MVP: Mitomisin C, vindesin, sisplatin; **MIC:** Mitomisin C, ifosfamid, sisplatin; **MVinbP:** Mitomisin C, vinblastin, sisplatin; **Pvinb:** Sisplatin, vinblastin; **PV:** Sisplatin, vindesin; **EP:** Etoposid, sisplatin; **PVino:** Sisplatin, vinorelbin; **NSK:** Nüksüz sağkalım; **GSK:** Genel sağkalım.

oranı ALPI çalışmasına göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 1).

Japon Adjuvan “Uracil/Tegafur (UFT)” Çalışması

Yalnız Evre I adenokarsinomlu hastalarda gerçekleştirilen Japon çalışmasında ise yalnız cerrahi ile cerrahiye takiben 2 yıl süreyle adjuvan UFT (250 mg/m²) kullanımı karşılaştırılmıştır. UFT koluna randomize edilen hastalarda, yalnız cerrahiye oranla 5 yıllık sağkalım %3 oranında (%88 vs %85) (HR: 0.71, p= 0.047) daha iyi bulunmuş ve bu sağkalım avantajının özellikle Evre IB hastalarda belirgin olduğu (5 yıllık sağkalım %85 vs %74, p= 0.005) bildirilmiştir. Bu çalışmada toksisite düşük olmasına karşın, uyum sorunu olduğu dikkati çekmiş ve 1. yılda hastaların %74’ünün tedaviye devam ettiği, 2. yılda ise bu oranın %61’e düştüğü belirtilmiştir (Tablo 1).⁸ Yakın zamanda Nakagawa ve ark. tarafından bildirilen bir diğer Japon çalışmasında tam olarak rezeke edilmiş Evre I, adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinomu olan 332 hasta 1 yıl süreyle UFT 400 mg/gün ya da izlem koluna randomize edilmiştir.⁹ Sonuçta Evre I KHDAK’lı hastalarda adjuvan UFT kullanımının sağkalım üzerine anlamlı bir yararının olmadığı, ancak pT1N0M0 adenokarsinom sub grubunda yararlı olabileceği rapor edilmiştir. Daha sonra bu iki çalışmanın da içinde yer aldığı, adjuvan UFT kullanımının etkinliğini araştıran toplam 6 randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz yayınlanmıştır. Toplam 2003 erken evre KHDAK’lı hastanın değerlendirmeye alındığı bu meta-analizde adjuvan UFT kullanımının genel sağkalımda anlamlı oranda iyileşme sağladığı (5. yılda %4.6’lık kazanç, HR: 0.74, p= 0.001; ve 7.

yılda %7’lik kazanç, HR: 0.74, p= 0.001) belirtilmiştir.¹⁰ Ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğunda yararlılığın Evre I, özellikle T>2 cm olan adenokarsinom histolojisine sahip hastalarla sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca tüm bu çalışmaların Japon hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiş olması ve diğer ülkelere ait doğrulayıcı çalışmaların bulunmaması, bu olumlu sonuçlara temkinli yaklaşılmasını gerektirmektedir.

Yeni Jenerasyon Ajanlarla Yapılan Adjuvan Kemoterapi Çalışmaları

Yukarıda sunulan çalışmaların çoğunluğunda sisplatin-temelli rejimler kullanılmasına karşın, kombine edilen ajanlar genelde eski jenerasyon kemoterapötik ajanlardır. Yakın zamanda ise yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların kullanıldığı üç faz III randomize adjuvan kemoterapi çalışması yayınlanmıştır. Bunlardan ilki Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından gerçekleştirilmiş olan ‘Intergroup JBR.10’ çalışmasıdır. Bu çalışmada Evre IB ve II (T3N0 hastalar hariç) KHDAK’lı 459 hasta yalnız cerrahi ya da cerrahiye takiben adjuvan 4 kür sisplatin/vinorelbin kemoterapisi almak üzere randomize edilmiştir. Sisplatin 50 mg/m² 1. ve 8. günler; vinorelbin 25 mg/m² haftalık olarak, 28 günde bir uygulanmıştır. Hastalar postoperatif torasik radyoterapi almamıştır. Stratifikasyon nodal duruma (N0 vs N1) ve ras mutasyon durumuna (var vs yok vs bilinmiyor) göre yapılmıştır. Sonuçta hem nüksüz sağkalım (HR: 0.6) (p= 0.0003) hem de genel sağkalım (HR: 0.69) (p= 0.011) bakımından adjuvan kemoterapinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Beş yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi kolunda %15 oranında (%69 vs %54)

Tablo 2. Yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla yapılan adjuvan tedavi çalışmaları.

Çalışma	Evre	n	Tedavi	HR	p
JBR 10	(IB-II)	459	Sisplatin + Vinorelbin vs İzlem	NSK: 0.6 GSK: 0.7	p= 0.0004 p= 0.012
ANITA	(IB-IIIa)	840	Sisplatin + Vinorelbin vs İzlem	NSK: 0.76 GSK: 0.79	p= 0.002 p= 0.013
CALGB 9633	(IB)	344	Karboplatin + Paklitaksel vs İzlem	NSK: 0.69 GSK: 0.62	p= 0.035 p= 0.028

NSK: Nüksüz sağkalım; GSK: Genel sağkalım.

daha iyi bulunmuştur. Kemoterapi kolunda en sık izlenen toksisitenin grade 3-4 nötropeni olduğu, ancak sadece %7 oranında hastada febril nötropeni geliştiği rapor edilmiştir (Tablo 2).¹¹

İkinci randomize çalışma “Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)” çalışması olup, bu çalışmada Evre IB-III A KHD AK’lı 840 hasta yalnız cerrahi ya da cerrahiye takiben adjuvan 4 kür sisplatin/vinorelbin kemoterapisi almak üzere randomize edilmiştir. Sisplatin 100 mg/m² 1. gün; vinorelbin 30 mg/m² haftalık olarak, 28 günde bir uygulanmıştır. Stratifikasyon merkez, evre ve histolojik tipe göre yapılmıştır. Median 70 aylık izlem sonucunda hem nüksüz sağkalım (HR: 0.76) (p= 0.002) hem de genel sağkalım (HR: 0.79) (p= 0.013) bakımından adjuvan kemoterapinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Beş yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi kolunda %8.6 oranında (%51.2 vs %42.6) daha iyi bulunmuştur. Evrelere göre alt grup analizi yapıldığında yararın Evre IIA, IIB ve IIIA’da izlendiği, Evre IB’de ise yararlılığın kaybolduğu belirtilmiştir. Kemoterapi kolunda en sık (%84.6) izlenen toksisitenin grade 3-4 nötropeni olduğu, ancak sadece %12.5 oranında hastada febril nötropeni geliştiği rapor edilmiştir (Tablo 2).¹²

Yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla gerçekleştirilen 3. randomize çalışma ise “Cancer and Leukemia Group B (CALGB)” tarafından gerçekleştirilen CALGB 9633 çalışmasıdır. Bu çalışmada tam olarak rezeke edilmiş Evre IB (T2N0) KHD AK’li 344 hasta tedavisiz izlem ya da adjuvan 4 kür karboplatin/paklitaksel kemoterapisi almak üzere randomize edilmiştir. Paklitaksel 200 mg/m² 3 saatlik infüzyon; karboplatin “Area Under the Curve (AUC)”= 6 dozunda olmak üzere 3 haftada bir uygulanmıştır. Hastalar postoperatif torasik radyoterapi almamıştır. Sonuçta, adjuvan kemoterapi uygulanan grupta 4. yılda genel sağkalım oranı tedavisiz gruba oranla anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (%71 vs %59; HR: 0.62, p= 0.028). Benzer şekilde nüksüz sağkalım oranı da adjuvan kemoterapi lehine anlamlı bulunmuştur (HR: 0.69) (p= 0.035). Adjuvan kemoterapi genel olarak iyi tolere edilmiş ve hiç kemoterapi ile ilişkili ölüm olmamıştır. Kemoterapi kolunda %36

oranında grade 3-4 nötropeni izlendiği rapor edilmiştir. Araştırmacılar ayrıca hem akciğer kanserine özgü olan hem de olmayan mortalite sonuçlarını da bildirmişler ve adjuvan kemoterapi alan grupta tedavisiz izlem grubuna göre her iki mortalitenin de daha az izlendiğini ifade etmişlerdir. Akciğer kanserine özgü mortalite 4. yılda: Kemoterapi kolunda %15 iken tedavisiz izlem kolunda %21 (HR: 0.51, p= 0.018) ve akciğer kanserine özgü olmayan mortalite ise kemoterapi kolunda 36/173 hasta iken tedavisiz izlem kolunda 52/171 hasta (HR: 0.62, p= 0.028) olarak bulunmuştur (Tablo 2).¹³

Meta-Analizler

Erken evre KHD AK’da 1995 meta-analizinden sonra adjuvan kemoterapinin etkinliğini değerlendiren 3 meta-analiz daha yayınlanmıştır. Tümünün de 2004 yılında yayınlandığı bu meta-analizlerden ilkinde Bria ve ark. sisplatin-temelli adjuvan kemoterapi uygulanan 3443 hastayı değerlendirmeye almışlar ve adjuvan kemoterapinin nükse kadar geçen zaman bakımından anlamlı yarar sağladığını (HR: 0.91), ancak genel sağkalım bakımından avantaj sağlamadığını (HR: 0.96) bildirmişlerdir.¹⁴ Sedrakyan ve ark tarafından gerçekleştirilen 2. meta-analizde 7200 hastayı içeren 19 randomize çalışma değerlendirilmiştir.¹⁵ Bu çalışmalardan 12’sinde adjuvan tedavi olarak sisplatin-temelli kemoterapi rejimleri kullanılırken, 7’sinde UFT kullanılmıştır. Sonuçta hem sisplatin-temelli adjuvan tedavinin hem de UFT’nin ölüm oranında anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir [sırasıyla %11 (p= 0.004) ve %17 (p= 0.006) oranında azalma]. Ayrıca subgrup analizinde Japon toplumu ile Avrupa/Kuzey Amerika toplumu arasında sisplatin-temelli adjuvan tedavi bakımından anlamlı sağkalım farkının bulunmadığını belirtmişlerdir.

Üçüncü meta-analiz ise Hotta ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş ve 1995 meta-analizinden sonra yapılan 11 randomize çalışmayı değerlendirmeye alınmıştır.¹⁶ Bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da hem sisplatin-temelli adjuvan kemoterapinin hem de UFT’nin yararlı olduğu [sırasıyla HR: 0.89, (p= 0.12) ve HR: 0.80, (p= 0.15)] bildirilmiştir.

Tartışma

Tüm bu çalışmalar ve meta-analizler dikkate alındığında erken evre KHDAK'da adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı aşikardır. Ancak çalışmaların çoğunda hasta gruplarının performansı iyi olan hastalardan oluştuğu, ciddi ko-morbid sorunlarının bulunmadığı akıldaki tutulmalıdır. Akciğer kanserinin nispeten ileri yaş hastalığı olduğu da göz önünde bulundurulduğunda bu durum daha da önem kazanmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede, erken evre KHDAK'lı hastalarda adjuvan tedavi kararı verirken göz önünde bulundurulması gereken faktörlerin yaş, performans durumu, komorbidite, cerrahi sonrası iyileşme süresi olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Bugün için performansı iyi olan, 70 yaş altı hastalarda platin-temelli adjuvan kemoterapi uygulanması uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir.¹⁷⁻¹⁹ Yeni jenerasyon ajanlarla yapılan çalışmalarda elde edilen belirgin sağkalım avantajı da dikkate alındığında 4 kür, platin-temelli, yeni jenerasyon ajanları içeren ikili kombinasyon rejimi tercih edilebilir. Ancak tedavinin etkinliğinin yanı sıra toksisitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkileri de göz önünde bulundurulurken karar verilmeli ve hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Ayrıca ülkemiz koşullarında, bedel-etkinlik hesabı da göz önünde bulundurulurken karar verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Erken evre KHDAK'da adjuvan kemoterapinin etkinliği Evre IB-IIIa hasta grubunda belirgin şekilde ortaya konmuş iken, Evre IA grubundaki yeri net değildir. Evre I hastaların çalışmaya dahil edildiği Japon çalışmasında adjuvan UFT kullanımının yararlılığının Evre IB ile sınırlı olduğu, Evre IA'da ise anlamlı bir yararının bulunmadığı bildirilmiştir.⁸ IALT çalışmasında ise Evre IA olan 183 hastada adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine olumlu bir etki gösterme eğiliminde olduğu rapor edilmiştir.⁷ Dolayısıyla bu evrede adjuvan kemoterapinin etkinliğini araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Adjuvan kemoterapi çalışmalarında özellikle önem kazanan bir diğer konu yaşam kalitesidir. Şu ana kadar yayınlanmış olan çalışmalarda çoğunlukla 'primary end point' olarak sağkalım ele alınmışken,

'Intergroup JBR.10' çalışmasında yaşam kalitesi parametreleri değerlendirilmiş ve adjuvan tedavinin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilmiştir.²⁰ Halen devam etmekte olan Fransız çalışmasında da (Marseille 21/150) sisplatin + gemsitabin ile sisplatin + dosetaksel etkinliğinin yanı sıra, yaşam kalitesi üzerine etkileri de araştırılmaktadır.

Gelecekte rekürrens riski yüksek olan hasta grubunun tanımlanmasına yönelik, moleküler ve biyolojik belirteçlerin de değerlendirmeye alındığı çalışmalarla adjuvan kemoterapinin yeri daha da kesinlik kazanacaktır. Ayrıca anjiyogenez başta olmak üzere tümör gelişiminde önemli role sahip biyolojik sistemleri hedefleyen ajanların eklenmesi ile yapılacak çalışmalar erken evre KHDAK tedavisine farklı bir boyut kazandırabilecektir. Bu anlamda tam olarak rezeke edilmiş Evre IB-IIIa KHDAK'lı hastaların dahil edildiği, biri gefitinib diğeri de erlotinib ile yapılan iki çalışma halen sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe 1990-1994, and overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999;35:1477-516.
2. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer: A guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984;2:1352-8.
3. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
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 randomized clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
5. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
6. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-82.
7. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
8. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004;350:1713-21.

9. Nakagawa M, Tanaka F, Tsubota N, et al. 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)-the 4th study. *Ann Oncol* 2005;16:75-80.
10. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999-5006.
11. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small cell lung cancer. Intergroup JBR. 10. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
12. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23:(Suppl 16), abstr 7013.
13. Strauss GM, Herndon J, Maddaus Ma, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:A7019.
14. Bria E, Felici A, Carlini P, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Pooled analysis of 3443 patients. *Ann Oncol* 2004;15:A646P (suppl 3).
15. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:414-9.
16. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004;22:3860-7.
17. Tiseo M, Franciosi V, Grossi F, Ardizzoni A. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Ready for clinical practice? *Eur J Cancer* 2006;42:8-16.
18. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3270-8.
19. Visbal AL, Leighl NB, Feld R, Shepherd FA. Adjuvant chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:2933-43.
20. Shepherd F, Winton T, Livingston R, et al. The impact of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) on quality of life (QOL): Results from the National Cancer Institute of Canada Clinical trials Group BR.10 randomized trial of VIN/CIS versus observation in stage IB and II non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15 (suppl 3), abstr 6270.