

# Mitteväikerakulise kopsuvähi kombineeritud ravi

Darja Altuhhova<sup>1</sup>, Heili Makko<sup>2</sup>, Jana Jaal<sup>2</sup> – <sup>1</sup>Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogiakeskus, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

**Võttesõnad:** mitteväikerakuline kopsuvähk, operatiivne ravi, kiiritusravi, keemiaravi, radiokemoterapia

**Kopsuvähk on üks kõige sagedasematest vähipaikmetest. Ligikaudu 90%-l patsientidest esineb mitteväikerakuline kopsuvähk (lamerakuline vähk, suurerakuline vähk, adenokartsinoom). Mitteväikerakulise kopsuvähi ravi sõltub haiguse levikust ja staadiumist. I ja II staadiumis kasutatakse operatiivset ravi. Alates IB staadiumist rakendatakse lisaks operatsioonile ka postoperatiivset keemiaravi. III staadiumi raviks kasutatakse väga erinevaid kombinatsioone: operatiivset ravi pluss sellele järgnevat keemiaravi, preoperatiivset keemiaravi pluss operatiivset ravi, preoperatiivset radiokemoterapiat pluss operatiivset ravi või radiokemoterapiat. Ka süsteemselt levinud IV staadiumi kopsuvähi korral kasutatakse lisaks palliatiivsele medikamentoosele ravile kiiritusravi ja operatiivset ravi. Mitteväikerakulise kopsuvähi ravi on kombineeritud ning ainult pädeva meeskonnatöö tulemusena ja õigete ravivalikute kasutamisega on võimalik kopsuvähahaigete elulemust parandada.**

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest vähipaikmetest terves maailmas ja ka Euroopa Liidus (EL). Euroopa Liidus haigestus 2006. aastal kopsuvähki 71,8 meest ning 21,7 naist 100 000 inimese kohta. Surma põhjusena on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest esikohal, põhjustades 19,7% kõikidest 2006. aastal ELis aset leidunud vähisurmatest (1).

Kopsuvähi võib histoloogilise vormi alusel jagada kahte rühma: mitteväikerakuline (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ja väikerakuline kopsuvähk (*small-cell lung cancer*, SCLC). Esimesse rühma (NSCLC) kuuluvad põhiliselt lamerakuline kopsuvähk, adenokartsinoom ja suurerakuline kopsuvähk ning kõik nimetatud vormid koos moodustavad ligikaudu 90% kõikidest kopsukasvajatest (2).

Kopsuvähi ravis on kasutusel nii lokaalsed ravimeetodid (kirurgiline ja kiiritusravi) kui ka süsteemne keemiaravi ning märklauravi. Enamasti rakendatakse ühel ja samal haigel mitmeid ravimeetodeid ehk kombineeritud ravi. Viimastel aastakümnetel avaldatud uuringud on selgelt näidanud, et kopsuvähi kombineeritud ravi on tõhusam kui ühe ravi viisi kasutamine. Seetõttu on väga oluline kirurgide ja kliiniliste onkoloogide hea koostöö. Lisaks sellele peavad kõik kopsuvähi raviga tegelevad spetsialistid teadma, milliseid meetodeid omavahel kombineerida ning milline on erinevate raviviiside optimaalne ajastatus (preoperatiivne, postoperatiivne, samaaegne ravi, järjestikune ravi jne).

Selle ülevaateartikli **eesmärgiks** on tutvustada laiemale ringkonnale mitteväi-

kerakulise kopsuvähi ravi uuemaid seisukohti. Erinevate ravimeetodite kombinatsioon on käsitletud haiguse levikuulatusest ja staadiumist lähtudes.

## 1. I JA II STADIUMI MITTEVÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK

### 1.1. OPERATIIVNE RAVI

I ja II staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi ravi valikmeetodiks on kasvaja kirurgiline eemaldamine, sest operatiivse raviga on kõige tõenäolisemalt võimalik saavutada täielikku tervistumist. Operatsiooni valik ja maht (pulmonektoomia või lobektoomia) sõltuvad pahaloomulise kasvaja lokaalsest levikust, patsiendi kaasuvate haigustest ning pulmokardiaalsest reservist.

Kui võimalik, siis eelistatakse alati väiksemahulisi operatsioone (lobektoomia) (3). Lobektoomia käigus eemaldatakse haigusest haaratud kopsu sagar ning regionaalsed (peribronhiaalsed, värti) lümfisõlmed. Palju on vaieldud selle üle, kas mediastinaalsed lümfisõlmed tuleb eemaldada (lümfadenektoomia) või piisab ainult selle regiooni üksikute lümfisõlmede uurimisest (*lymph node sampling*). Sellele vaatamata näitavad hiljuti avaldatud uuringud, et mediastinaalse lümfadenektoomiaga on võimalik siiski kopsuvähihaigete elulemust pikendada (4, 5). Lisaks võimaldab mediastinaalsete lümfisõlmede eemaldamine ka korrektselt diagnoosida haiguse levikut.

Kui patsiendil esinevate kaasuvate haiguste tõttu ei ole operatiivne ravi näidustatud, tuleb rakendada kiiritusravi.

### 1.2. POSTOPERATIIVNE KEEMIARAVI

Vaatamata haiguse varajasele avastamisele ning operatiivsele ravile on I staadiumiga mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide 5 aasta keskmine elulemus ligikaudu 65% (2). See omakorda näitab, et radikaalne operatiivne ravi üksi ei ole piisav selle haiguse lokaalseks ning süsteemseks kontrolliks. Viimasel ajal korraldatud juhuslikustatud uuringud on püüdnud seetõttu enamasti vastata küsimusele, kas operatsioonijärgne keemiaravi tagab haiguse suurema kont-

rolli ning pikendab seeläbi kopsuvähihaigete elulemust.

Douillardit jt avaldatud juhuslikustatud uuring näitas selgelt, et postoperatiivse keemiaraviga (tsisplatiin + vinorelbiin) on võimalik suurendada kopsuvähihaige 5 aasta elulemust 8,6% (6). Postoperatiivse keemiaravi küsimust on lahatud ka arvukates metaanalüüsides, millele tuginedes võib väita järgmist (7–9):

- postoperatiivse keemiaravi lisamine kirurgilisele ravile parandab mitteväikerakulise kopsuvähi 5 a elulemust ligikaudu 5%;
- postoperatiivses keemiaravis tuleb kasutada kombinatsiooni kahest ravimist, millest üks peaks olema platinapreparaat (eelistatult tsisplatiin);
- postoperatiivne keemiaravi on näidustatud alates IB ning II staadiumist;
- postoperatiivse keemiaravi roll IA staadiumi korral ei ole selge.

Kõige rohkem küsitavusi esinebki I staadiumiga haigetele keemiaravi määramises. Ravijuhendites, mille on välja töötanud ACCP (*American College of Chest Physicians*), rutiinset keemiaravi kasutamist I staadiumiga kopsuvähi patsientidel ei soovitata (10). Sellele vaatamata on viimastel aastatel avaldatud hulgaliselt suuremahulisi uuringuid, mis kinnitavad, et ka IA staadiumiga mitteväikerakulise kopsuvähi hästi selekteeritud patsientide elulemust on võimalik postoperatiivse keemiaraviga pikendada. Nii näiteks on Tsuchiya ja kaasautorid näidanud, et IA staadiumiga haigetel, kellel patohistoloogilisel uuringul oli kasvajakoes näha vaskulaarset invasiooni, pikendab postoperatiivne keemiaravi 5 aasta elulemust ligikaudu 25% (11).

### 1.3. POSTOPERATIIVNE KIIRITUSRABI

I ja II staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi puhul postoperatiivset kiiritusravi üldjuhul ei rakendata (12). Erandiks on juhud, kus kogu kasvaja eemaldamine tervete kudede piires on kirurgiliselt ebaõnnestunud.

## 2. III STAADIUMI MITTEVÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK

III staadiumisse saab TNM-klassifikatsiooni (T – tuumor, N – lümfisõlm (noodus), M – metastaas) järgi rühmitada väga erineva levikuga kasvajaid. Ravist lähtudes saab aga välja tuua järgmised patsiendirühmad:

- kasvaja on kirurgiliselt eemaldatav, mediastiinumi lümfisõlmed on kasvajavabad (N0–1);
- kasvaja on kirurgiliselt eemaldatav, mediastiinumi lümfisõlmedes esinevad metastaasid (N2);
- kasvaja ei ole kirurgiliselt eemaldatav, mediastiinumi lümfisõlmedes esinevad metastaasid (N2–3).

### 2.1. KASVAJA ON KIRURGILISELT EEMALDATAV, MEDIASTIINUMI LÜMFISÕLMED ON KASVAJAVABAD

Kui III staadiumi kasvaja on kirurgiliselt eemaldatav ning puuduvad metastaasid mediastiinumi lümfisõlmedes, siis tuleb sellist haigust ravida sarnaselt II staadiumiga. See tähendab, et operatiivsele ravile peab järgnema plaatinapreparaadil rajanev keemiaravi või kiiritusravi, kui kogu kasvaja operatiivne eemaldamine tervete kudede piires on ebaõnnestunud.

### 2.2. KASVAJA ON KIRURGILISELT EEMALDATAV, MEDIASTIINUMI LÜMFISÕLMEDES ESINEVAD METASTAASID

Patsientidel, kellel mitteväikerakuline kopsuvähk on levinud mediastiinumi lümfisõlmedesse, kasutatakse väga erinevaid ravikombinatsioone, millest tuleb lähemalt juttu allpool.

#### 2.2.1. Preoperatiivne keemiaravi

Kaks juhuslikustatud uuringut on selgelt tõestanud, et operatiivsele ravile eelneva keemiaraviga on IIIA staadiumiga haigete elulemust võimalik pikendada. Rosell ja kaastöötajad näitasid, et preoperatiivse keemiaraviga (mitomütsiin, ifosfamiid, tsisplatiin) pikeneb haigete elulemuse mediaan 8 kuult (operatiivse ravi rühm) 26 kuuni

(kombineeritud ravi rühm) (13). Sarnaselt näitasid preoperatiivse keemiaravi efektiivsust Roth ja kaastöötajad (14), kelle uurin-gust ilmnnes, et tsüklofosfamiidil, etoposiidil ja tsisplatiinil baseeruv keemiaravi pikendab elulemuse mediaani 11 kuult (operatiivse ravi rühm) 64 kuuni. Mainimist väärib ka, et mõlemas uuringus said haiged lisaks veel postoperatiivset kiiritusravi (50–60 Gy).

Vaatamata siiani avaldatud positiivsetele uuringutele ei olda preoperatiivse keemiaravi kasutamise suhtes üksmeelel. Tulemused on väga heterogeensed, sest erinevatesse uuringutesse on lisaks III staadiumile haaratud ka I ja II staadiumiga haigeid ning on kasutatud vanu keemiaraviskeeme, mis tänapäeval suurt rakendust ei leia. Nagu eespool mainitud, on osas juhuslikustatud uuringutes lisaks preoperatiivsele keemiaravile kasutatud ka postoperatiivset kiiritusravi. Sellegipoolest näitas hiljuti avaldatud metaanalüüs, et operatsioonile eelneva keemiaravi kasutamisega on võimalik mitteväikerakulise kopsuvähi haigete 5 aasta elulemust suurendada 5% (15).

Palju on vaieldud ka selle üle, kas IIIA staadiumiga kopsuvähi patsientidel peaks keemiaravile järgnema kirurgiline ravi või hoopis lokaalne kiiritusravi. Viimase kasuks räägib 2007. aastal avaldatud juhuslikustatud uuring, kus näidati, et elulemus on sarnane nii keemiaravi järel opereeritud kui ka kiiritatud haigete rühmas (16). Autorid näitasid, et kuigi preoperatiivsele keemiaravile saadi ravivastus ligikaudu 61% -l patsientidest, oli 30 päeva operatsiooni-järgne suremus 4%. Seetõttu soovivad uuringu autorid keemiaravi järel eelistada vähem toksilist kiiritusravi. Loodetavasti annavad ühese vastuse tulevikus avaldatavad juhuslikustatud uuringud.

#### 2.2.2. Preoperatiivne radiokemoterapia

Mitteväikerakulise „sulcus superior'i” kopsuvähi (T3–4, N0–1) ravis soovitatakse kasutada preoperatiivset radiokemoterapiat, mille näidustus põhineb 2007. aastal aval-

datud SWOG (*Southwest Oncology Group*) uuringul 9416 (17). Uuringus näidati, et pärast radiokemoteraapiat (tsisplatiin + etoposiid + kiiritusravi 45 Gy) esines täielik ravivastus (*pathologic complete response*) ja minimaalne mikroskoopiline haigus 56%-l opereeritud patsientidest. Samuti näidati, et täieliku ravivastusega patsientidel oli elulemus märkimisväärselt parem võrreldes nendega, kellel täielikku ravivastust ei saavutatud. Kui ajalooliselt oli seda tüüpi kasvaja puhul hinnatud keskmiseks 5 aasta elulemuseks ligikaudu 30%, siis SWOG uuringus kinnitati, et kogu haigete rühmas oli 5 aasta elulemus 44% ning 54% nendel patsientidel, keda lisaks preoperatiivsele radiokemoteraapiale õnnestus radikaalselt opereerida.

Preoperatiivse radiokemoteraapia efektiivsust on testitud ka teistes kopsupiirkondades paiknevate mitteväikerakuliste kopsukasvajate korral. Albain ja kaastöötajad on 2009. aastal avaldanud suure juhuslikustatud uuringu, kus võrreldi IIIA staadiumis haigetel preoperatiivset radiokemoteraapiat pluss operatiivset ravi radiokemoteraapiaga ilma järkeva operatsioonita (18). Preoperatiivne radiokemoteraapia sisaldas sarnaselt ülal toodud protokolliga keemiaravi tsisplatiini ja etoposiidiga ning samaaegset kiiritusravi 45 Gy. Rühmas, kus radiokemoteraapiale järgnevat operatiivset ravi ei planeeritud, said patsiendid sarnast keemiaravi, kuid suuremadoosilist kiiritusravi kuni 61 Gy. Lisaks said mõlema rühma haiged lokaalsele ravile järgnevat süsteemse keemiaravi kuuri samade preparaatidega. Uuringus näidati, et vähihaigete 5 aasta elulemuses märkimisväärselt vahet ei ole (27% vs 20%). Sellele vaatamata näitas alarühma analüüs, et kolme ravimeetodi kombinatsioon (keemiaravi + kiiritusravi + operatiivne ravi) pikendab märkimisväärselt elulemust nendel patsientidel, kellel operatiivne ravi piirdus lobektomiaga (36% vs 18%). Seetõttu soovitatakse radiokemoteraapiat ja sellele järgnevat operatiivset ravi ainult patsientidele, kellel osutub võima-

likuks sooritada väiksemahulisem operatsioon. Patsientidel, kellel lobektomiat teha ei õnnestu, tuleb radiokemoteraapiaga ilma vahet tegemata jätkata kuni kiirgusdoosini 61 Gy.

### 2.3. KASVAJA EI OLE KIRURGILISELT EEMALDATAV, MEDIASTIINIUMI LÜMFISÖLMEDES ESINEVAD METASTAASID

Kõikidel mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel (IIIA ja IIIB staadium), kellel operatiivset ravi rakendada ei õnnestu, tuleb kasutada kiiritus- ja keemiaravi ning eeskätt nende kombinatsioone. Kui ainsa ravimeetodina kasutatakse kiiritusravi, siis on haigete 5 aasta elulemus 5% (2). Seetõttu on viimastel aastakümnetel intensiivselt uuritud, kas keemiaravi lisamisega saab kiiritusravi tõhusust suurendada. Erinevaid keemia- ja kiiritusravi kombinatsioone on käsitletud allpool.

#### 2.3.1. Järjestikune keemia- ja kiiritusravi

Mitmed III faasi uuringud on näidanud, et keemiaravi lisamine kiiritusravile pikendab kopsuvähihaigete elulemust. Nii näitasid Dillman ja kaastöötajad, et kiiritusravi saanud III staadiumiga kopsuvähi haigete 5 aasta elulemus oli 6%, kuid eelnevat keemiaravi (tsisplatiin + vinblastiin) ja kiiritusravi saanud haigetel 17% (19). Sarnaselt on näidanud järjestikuse keemia- ja kiiritusravi suuremat efektiivsust võrreldes kiiritusraviga üksi Sause ning kaasautorid (20). Sellele vaatamata on hiljuti avaldatud ridamisi uuringuid, mis kinnitavad, et samaaegne kiiritus- ja keemiaravi (radiokemoteraapia) on tõhusam kui kahe ravimeetodi järjestikune kasutamine. Furuse ning kaasautorid näitasid, et järjestikuse keemia- ja kiiritusraviga oli haigete 5 aasta elulemus 8% ning samaaegse radiokemoteraapiaga 16% (21). Sama on tõdetud ka teistes erinevaid keemiaravimeid ja erinevaid kiirgusdoose kasutanud juhuslikustatud uuringutes (22, 23). Seetõttu võib kindlalt väita, et eelistatum ravimeetod lokaalselt levinud,

inoperaabelsetel ja heas üldseisundis mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel on samaaegne radiokemoterapia.

### 2.3.2. Samaaegne radiokemoterapia

Radiokemoterapia bioloogilisi aluseid käsitletakse käesoleva numbriga teises artiklis (“Radiokemoterapia bioloogilised alused ja kliinilised näidustused”). Kiiritusraviga samaaegselt rakendatakse väga mitmeid keemiaravi skeeme (24–26):

- tsisplatiin + etoposiid,
- tsisplatiin + vinblastiin,
- tsisplatiin + gemtsitabiin,
- tsisplatiin + vinorelbiiin,
- paklitakseel + karboplatiin.

Vaatamata radiokemoterapia intensiivsele kasvavastasele toimele esineb lokaalseid retsidiive ligikaudu kolmandikul haigestest (2). Seetõttu on püütud leida viise, et samaaegset radiokemoterapiat veelgi tõhustada. Siinkohal peab mainima uuringuid, kus radiokemoterapia käigus on püütud suurendada just kiirgusdoosi. Kui tavapäraselt jääb kiirgusdoos ligikaudu 60 Gy juurde, siis uuemates doosi eskalatsiooni uuringutes on mindud isegi kogudoosini 74 Gy (27). Seda, kas suuremad doosid ennast õigustavad, näitavad käimasolevad juhuslikustatud kliinilised uuringud.

Teine viis, mille abil samaaegse radiokemoterapia efektiivsust mitteväikerakulise kopsuvähi ravis on püütud suurendada, on järgneva keemiaravi lisamine, s.t haigetele manustatakse pärast radiokemoterapia lõppu veel mõned tsüklid süsteemset keemiaravi. Viimase eesmärgiks on vähendada lokaalse ravi järel riski haiguse süsteemseks levikuks. Nii on Gandara ja kaastöötajad II faasi uuringus näidanud, et radiokemoterapia rühmas (tsisplatiin + etoposiid + 61 Gy) oli 3 aasta elulemus 17% ning patsientide rühmas, kes said lisaks ka 3 järgnevat keemiaravikuuri dotsetakseeliga, 37% (28). Sarnaselt on kahe keemiaravikuuri (paklitakseel + karboplatiin) lisamise tõhusust radiokemoterapia järel näidanud II faasi uuringus ka Belani ja kaastöötajad (26).

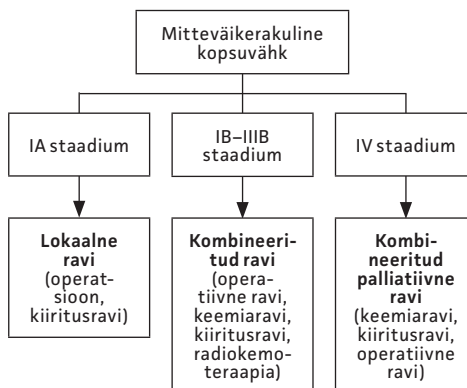
Lõpliku ja kindla vastuse annavad käimasolevad III faasi juhuslikustatud uuringud.

### 3. IV STAADIUMI MITTEVÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK

IV staadiumi kopsuvähi haigetel esinevad kaugsiirded mujal organismis. Kõige sagedamini esinevad metastaasid ajus, lümfisõlmedes, kopsus, maksas, neerupealistes ning luudes. Haiguse süsteemse leviku tõttu kasutatakse sellel haigete rühmal enamasti keemiaravi ning uuemaid märklaudravimeid (2).

Metastaseerunud vähihaigete ravis kasutatakse lisaks süsteemsele medikamentoosele ravile ka hulka teisi ravimeetodeid (2):

- palliatiivset kiiritusravi ajumetastaaside korral;
- valuvaigistavat kiiritusravi luumetastaaside korral;
- palliatiivset kiiritusravi kopsutuumori korral, mis on sulgenud tsentraalsed hingamisteed või põhjustab ülemise õõnesveeni kompressiooni;
- kirurgilist ravi pleurodeesi näol pleura efusiooniga haigetel;
- kirurgilist ravi metastaasidest tingitud luumurdude toetamiseks ja nende vältimiseks.



#### Joonis. Mitteväikerakulise kopsuvähi ravi.

IA staadiumi kopsuvähi haigetel rakendatakse lokaalset operatiivset ravi või kiiritusravi. Alates IB staadiumist kasutatakse erinevaid onkopsüüfilise ravi kombinatsioone.

**Tabel.** Mitteväikerakulise kopsuvähi ravi staadiumite kaupa

Staadium, levik	Ravimeetodid
IA	kirurgiline ravi*
IB	kirurgiline ravi* + postoperatiivne keemiaravi
II–III, keskseinandi lümfiõlmed kasvajavabad (N0–1)	kirurgiline ravi* + postoperatiivne keemiaravi
III, keskseinandi lümfiõlmede haaratusega (N2), operaabelne	preoperatiivne keemiaravi + kirurgiline ravi preoperatiivne radiokemoterapia + kirurgiline ravi radiokemoterapia
III, keskseinandi lümfiõlmede haaratusega, inoperaabelne	radiokemoterapia radiokemoterapia + järgnev keemiaravi
IV	keemiaravi kiiritusravi sümptomite leevendamiseks pleurodees

\* Kirurgiline ravi on esmavalikuks I–II staadiumi korral. Kui patsiendile on operatiivne ravi kaasuvate haiguste ja väikse pulmokardiaalse reservi tõttu vastunäidustatud, siis on valikmeetodiks radikaalne kiiritusravi.

Nagu loetelust nähtub, on ka IV staadiumi kopsuvähi haigete ravi kombineeritud, ning see väärriks põhjalikumalt käsitlest eraldiseisvas artiklis.

Kokkuvõtlikult on mitteväikerakulise kopsuvähi ravi erinevad võimalused kujutatud joonisel ning tabelis.

#### 4. MULTIDISTIPLINAARNE MEESKOND

Kõikide nimetatud raviviiside ning nende erinevate kombinatsioonide puhul tuleb

alati arvestada sellega, et vähivastane ravi tekitab hulgaliselt ka kõrvaltoimeid. Üldjuhul esineb rohkemate ravimeetodite kasutamisel ka suurem hulk ravitühtud tüsistusi haigusest mittehaaratud kudedes ja elundites. Nii näiteks on preoperatiivse radiokemoterapia järel näidatud, et operatsioonijärgne suremus on suurem, kui teostatakse lobektoomia asemel suuremahulisem operatsioon (pulmonektoomia) (18). Samuti tuleb samaaegse radiokemoterapia ajal arvestada, et see suurendab oluliselt ösofagiidi tekke riski (26). Erinev on ka toksilisuse profiil arvukate keemiaraviskeemide ja märklaudravimite korral. Seda kõike tuleb iga ravivaliku puhul arvesse võtta ning eelistatult tuleks valida selline raviviis, mis annaks kasvaja parima tulemuslikuma ravi ning samaaegse minimaalsema tüsistuste tekke riski.

Mitteväikerakulise kopsuvähi ravi on selgelt kombineeritud ning nõuab nii patsiente opereerivate kirurgide, onkoloogide, patoloogide, radioloogide kui ka õendustöötajate ja toetava personali (k.a dieedinõustajad, sotsiaaltöötajad jt) head ja toimivat koostööd. Ainult teadliku ja pädeva meeskonnatöö tulemusena ning õigete ravivalikute kasutamisega on võimalik kopsuvähihaigete elulemust parandada.

*Jana.Faal@kliinikum.ee*

#### KIRJANDUS

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
2. Chang J, Bradley J, Govindan R, et al. In: Halperin E, Perez C, Brady L, eds. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):234S–42S.
4. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:1–6.
5. Lardinois D, Suter H, Haggi H, et al. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:268–74; discussion 274–5.
6. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin 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;7:719–27.
7. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899–909.
8. 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.
9. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–9.
10. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based



- clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:1S–19S.
11. Tsuchiya T, Akamine S, Muraoka M, et al. Stage IA non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy. *Lung Cancer* 2007;56:341–8.
  12. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005;47:81–3.
  13. 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. *N Engl J Med* 1994;330:153–8.
  14. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673–80.
  15. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929–37.
  16. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA–N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442–50.
  17. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313–8.
  18. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–86.
  19. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210–5.
  20. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358–64.
  21. 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;17:2692–9.
  22. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87–98.
  23. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910–7.
  24. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191–8.
  25. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454–60.
  26. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883–91.
  27. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213–23.
  28. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004–10.

## SUMMARY

### Multimodal treatment of non-small cell lung cancer

Lung cancer is the most common form of cancer. Majority of cases (90%) comprise squamous cell cancer, adenocarcinoma and large cell cancer, collectively known as non-small cell lung cancer (NSCLC). Treatment of NSCLC is based on the stage of disease. Stage I and II NSCLC are treated by surgery. Postoperative chemotherapy should be added starting from stage IB. For stage III, several treatment combinations are appropriate: surgery with subsequent chemotherapy,

preoperative chemotherapy followed by surgery, preoperative radiochemotherapy followed by surgery or definitive radiochemotherapy. Palliative radiotherapy and surgery are additional treatment options for stage IV disease in conjunction with palliative chemotherapy. Treatment of NSCLC is clearly multimodal. Treatment choice should be based on individual patient characteristics and should be made by an experienced multidisciplinary team.