



Uticaj hemioterapijskog protokola i neuroendokrine diferencijacije na rezultate lečenja metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća

Influence of chemiotherapeutic protocol and neuroendocrine differentiation on metastatic non-small cell lung cancer treatment results

Ilija Tomić*, Marina Petrović†, Goran Plavec*, Srbislav Ilić‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za plućne bolesti, †Centar za patologiju i sudsku medicinu, Beograd; Klinički centar, ‡Centar za plućne bolesti, Kragujevac

Apstrakt

Uvod/Cilj. Kod 40–50% bolesnika sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća (*non small cell lung carcinoma* – NSCLC) u trenutku postavljanja dijagnoze bolest je već u IIIb i IV stadijumu. Standard u lečenju ovih bolesnika je primena sistemske hemioterapije zasnovane na preparatima cis/karboplatina. Cilj ovog rada bio je utvrditi uticaj dva različita hemioterapijska protokola i neuroendokrine diferencijacije na terapijski odgovor i preživljavanje bolesnika sa metastatskim NSCLC. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 85 bolesnika sa metastatskim NSCLC, IIIb (n = 51) i IV (n = 34) stadijuma bolesti. Patohistološka dijagnoza potvrđena je na tkivnim uzorcima hematoksilin-eozin metodom. Neuroendokrina diferencijacija određivana je imunohistohemijskom analizom, utvrđivanjem ekspresija neuron-specifične enolaze, hromogranina A i sinaptofizina, pomoću mišjih monoklonskih antitela firme DAKO. Bolesnici su prema hemioterapijskom protokolu razvrstani u grupe taksol + cisplatin (Tax + Cis, n = 35) i ciklofosfamid + etopozid + karboplatin (CEP, n = 50). Primenjeno je 4–6 ciklusa hemioterapije. Efekat terapije procenjivan je po završenom lečenju, a vreme preživljavanja mereno je od vremena randomizacije. **Rezultati.** Povoljan terapijski odgovor, parcijalni i kompletan, ustanovljen je kod 31 (36,47%) bolesnika (Tax + Cis 54,2% i CEP 24% bolesnika, $p < 0,001$). Srednje vreme preživljavanja svih bolesnika bilo je 13,1 meseci (Tax + Cis 15,3, odnosno CEP 10,6 meseci, $p < 0,001$). Jednogodišnje preživljavanje imalo je 40% bolesnika (Tax + Cis 60%). Neuroendokrina diferencijacija bila je prisutna kod 23 (27,05%) bolesnika sa NSCLC. Bolesnici sa NSCLC bez neuroendokrine diferencijacije češće su imali progresiju bolesti ili stabilnu bolest [$n = 42$ (67,7%), $p < 0,001$]. Srednje vreme preživljavanja bolesnika sa NSCLC i neuroendokrinom diferencijacijom bilo je 14,8 meseci, a bez neuroendokrine diferencijacije 10,7 meseci ($p < 0,001$). Bolesnici lečeni primenom CEP protokola imali su duže jednogodišnje preživljavanje uz prisustvo neuroendokrine diferencijacije ($p < 0,001$), a u grupi bolesnika lečenih Tax + Cis protokolom nije utvrđena razlika u jednogodišnjem preživljavanju prema neuroendokrinom ekspresiji. **Zaključak.** U lečenju metastatskog NSCLC bolji terapijski odgovor i duže srednje vreme preživljavanja postižu se primenom hemioterapije po protokolu Tax + Cis, u odnosu na protokol CEP. Sličan terapijski efekat postiže se i CEP protokolom kod bolesnika sa NSCLC i prisutnom neuroendokrinom diferencijacijom.

Ključne reči:

pluća, nesitnoćelijski karcinom; karcinom, neuroendokrini; preživljavanje, stepen; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. In 40–50% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) at the time of making a diagnosis, the disease is yet at IIIb and IV stage. Standard in the treatment of these patient is the application of systemic chemotherapy based on CIS/Carboplatin preparations. The aim of this study was to determine the influence of two different chemiotherapeutic protocols and neuroendocrine differentiation on treatment response and survival in patients with metastatic NSCLC. **Methods.** We examined 85 patients with metastatic NSCLC, of which 51 with stage IIIb, and 34 with stage IV of the disease. The histologic diagnosis of NSCLC was determined by tissue assays using hematoxylin eosin method. Neuroendocrine differentiation was determined by immunohistochemical analysis of neuron-specific enolase (NSE), chromogranin A, and synaptophysin expression using monoclonal mouse anti-human bodies (DAKO, Denmark). According to chemiotherapeutic protocol, the patients were randomly assigned into combined Taxol + Cisplatin group (Tax + Cis, n = 35), and Cyclophosphamide + Etoposide + Carboplatin group (CEP, n = 50). The treatment was conducted within 4–6 chemiotherapeutic cycles. The efficacy was assessed after the therapy regimen and median survival time was assessed after the randomization. **Results.** A total of 31 (36.47%) patients had a favourable therapeutic response, both partial and complete response (54.2% in the Tax + Cis group and 24% in CEP group of patients, respectively, $p < 0.001$). The median survival time in both groups was 13.1 months (15.3 months in the Tax + Cis group and 10.6 months in the CEP group, respectively, $p < 0.001$). A one-year follow-up survival period was confirmed in 40% of patients (60% only in the Tax + Cis group). A total of 23 (27.05%) patients with metastatic NSCLC had neuroendocrine differentiation. The disease progression or stable disease was noted only in patient with NSCLC without neuroendocrine differentiation (n = 42, 67.7%, $p < 0.001$). The median survival time in patients with NSCLC and neuroendocrine differentiation was 14.8 months, without neuroendocrine differentiation 10.7 months ($p < 0.001$). The patients with NSCLC and neuroendocrine differentiation in the CEP group had a longer one-year follow-up survival period than patients in Tax + Cis group ($p < 0.001$). In Tax-Cis group of patients, there was no significant difference in one-year follow-up survival period with neuroendocrine differentiation. **Conclusion.** Better therapeutic response and longer median survival time in metastatic NSCLC was obtained using Tax + Cis as compared to CEP protocol. Similar effect was noted using CEP protocol in patients with NSCLC and neuroendocrine differentiation.

Key words:

carcinoma, non small cell lung; carcinoma, neuroendokrine; antineoplastic combined chemotherapy protocols; survival rate; treatment outcome.

Uvod

U momentu postavljanja dijagnoze nesitnoćelijskog karcinoma pluća (*non small cell lung carcinoma* – NSCLC) 40–50% bolesnika ima metastatsku bolest IIIb (pleuralni/perikardijalni izliv) ili IV (udaljene metastaze) stadijuma. Standard u lečenju bolesnika sa metastatskim NSCLC je primena sistemske hemioterapije zasnovane na prepartima cis/karboplatina¹. Primenjeno lečenje ima odlike simptomatske terapije i rezultati lečenja se procenjuju odgovorom na terapiju, vremenom do progresije bolesti i vremenom preživljavanja^{2–11}.

U poslednjoj dekadi uvedeni su novi hemioterapeutici, označeni kao citostatici treće generacije (docetaksel, paklitaksel, gemcitabin, vinorelbin i irinotekan), koji pokazuju značajnu pojedinačnu aktivnost, sa osporljivom manjom toksičnošću u odnosu na cisplatin. Ovi lekovi inkorporisani u terapijske protokole sa cis/karboplatinom daju bolji odgovor i duže vreme preživljavanja nego prva generacija protokola^{7–11}, a međusobnim poređenjem pokazana je sličnost u odgovoru i vremenu preživljavanja³.

Vodeći problemi ovakvog lečenja su mala hemiosenzitivnost NSCLC i kratko vreme preživljavanja ovih bolesnika, a napredak ostvaren primenom citostatika treće generacije postigao je terapijski plato^{3,4}.

Suprotno NSCLC, sitnoćelijski karcinom pluća (*small cell lung carcinoma* – SCLC) odlikuje se velikom hemiosenzitivnošću, mada je prognoza bolesti i dalje loša⁴. Interesantno je, da je neuroendokrini diferencija kod SCLC dokazana kod 50–93% slučajeva, a kod NSCLC kod svega 10–30% slučajeva. Pojedini autori smatraju da NSCLC sa neuroendokrinom diferencijacijom ima bolji terapijski odgovor na primenjenu hemioterapiju i pored ga sa odgovorom kod SCLC^{12–14}.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi uticaj primene dva hemioterapijska protokola različitih generacija i neuroendokrine diferencijacije NSCLC na terapijski odgovor i preživljavanja bolesnika sa metastatskim NSCLC.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 85 bolesnika sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća, IIIb (pleuralni/perikardni izliv) i IV (bez metastaza u CNS) stadijuma bolesti, lečenih u Vojnomedicinskoj akademiji u periodu 2001–2005. godine.

Stadijumi bolesti određeni su standardnim dijagnostičkim postupcima i primenom tumor nodus metastaza (TNM) klasifikacije¹.

Patohistološka potvrda bolesti učinjena je na tkivnim uzorcima standardnom hematoksilin-eozin metodom. Na istim uzorcima imunohistohemijskom analizom određivana je i neuroendokrini diferencijacija, ekspresija neuronspecifične enolaze, hromogranina A i sinaptofizina. Korišćena su komercijalna mišja monoklonska antitela firme DAKO: *synapthophysin*, *chromogranin* i neuron-specifična enolaza. Kao sistem za vizuelizaciju korišćen je DAKO EnVision^(TM) komplet, kataloški broj K5007 i hromogen DAKO DAB tečni broj K 3466. Imunohistohemijskom analizom utvrđen je

intenzitet (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3) i procenat pozitivnih tumorskih ćelija (1–10% = 1, 11–50% = 2, > 50% = 3). Za svaki marker bodovi intenziteta i procenta pozitivnih ćelija sabirani su u skor. Skor dva i veći koristio se kao kriterijum za pozitivnu neuroendokrinu diferencijaciju.

Prema primenjenom hemioterapijskom protokolu bolesnici su klasifikovani u dve grupe. Prvu grupu činili su bolesnici sa protokolom: taksol (175 mg/m² prvog dana) + cisplatin (80 mg/m² jedan dan), koji se ponavljao na 21 dan (Tax + Cis). Druga grupa primala je protokol: ciklofosamid (1 000 mg/m² prvog dana) + etopozid (120 mg/m² 1–3 dana) + karboplatin (350 mg/m² prvog dana) koji se ponavljao na 28 dana (CEP). Primenjeno je ukupno 4–6 ciklusa terapije. Šest ciklusa terapije primali su bolesnici u odsustvu progresije bolesti.

Efekat terapije određen je kao: 1) kompletan odgovor (KO) – potpuno iščezavanje klinički merljive bolesti za period od najmanje 4 nedelje; 2) parcijalni odgovor (PO) – smanjenje merljivih lezija za najmanje 30% u najvećem dijametru i bez pojave novih za 4 nedelje; 3) progresija bolesti (PB) – progresija postojećih promena za 20% u merljivoj veličini, pojava novih ili ponovna pojava ranije iščezlih promena; 4) stabilna bolest (SB) – nepostojanje jasnih kriterijuma da bi se bolest odredila kao KO, PO ili PB. Povoljan terapijski odgovor je određen kao PO + KO. Vreme preživljavanja mereno je od vremena randomizacije.

Za statističku obradu podataka korišćeni su Pearsonov χ^2 test i Studentov *t* test. Preživljavanje bolesnika prikazano je pomoću Kaplan-Meierovih krivih, dok je za poređenje grupa korišćen *log-rank* test. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Demografske karakteristike 85 ispitanika sa IIIb i IV stadijumom NSCLC i varijabile analizirane u ovoj kliničkoj studiji prikazane su u tabeli 1. Od 85 bolesnika sa NSCLC, 35 (41%) ispitanika lečeno je hemioterapijom po protokolu Tax + Cis, a 50 (59%) ispitanika hemioterapijom po protokolu CEP.

Nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na raspodelu prema polu i opštem stanju (Karnofsky status) bolesnika, kao ni prema stadijumima bolesti ($p > 0,5$). Bolesnici lečeni hemioterapijskim protokolom Tax + Cis bili su prosečne starosti 62,3±12,4 godina, a bolesnici lečeni hemioterapijskim protokolom CEP prosečne starosti 61,1±11,9 godina ($p > 0,5$).

Analizom terapijskog odgovora na primenjenu hemioterapiju, povoljan terapijski odgovor (PO + KO) utvrđen je kod 31 (36,47%) bolesnika. Analizom terapijskog odgovora u odnosu na primenjen hemioterapijski protokol utvrđene su statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ($p < 0,001$) (tabela 2). Povoljan terapijski odgovor češće je bio u grupi bolesnika lečenih hemioterapijom po protokolu Tax + Cis, 19 (54,2%) bolesnika, u odnosu na grupu lečenu hemioterapijom po protokolu CEP, 12 (24%) bolesnika.

Ekspresija neuroendokrinih markera utvrđena je kod 23 (27,05%) bolesnika. Analizom terapijskog odgovora između grupa bolesnika prema neuroendokrinoj ekspresiji, utvrđeno

Tabela 1
Raspodela bolesnika sa metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća prema primjenenom hemioterapijskom protokolu

Bolesnici		Hemioterapijski protokol	
		Tax + Cis n (%)	CEP n (%)
Pol	muško	25 (71,4)	36 (72,0)
	žensko	10 (28,6)	14 (28,0)
Starost (god.)	$\bar{x} \pm SD$	62,3±12,4	61,1±11,9
Opšte stanje (Karnofsky indeks)	60–80	16 (45,7)	26 (52,0)
	80–100	19 (54,3)	24 (48,0)
Stadijum bolesti	IIIb	22 (62,8)	29 (58,0)
	IV	13 (37,2)	21 (42,0)

Tax + Cis – taksol-cisplatin; CEP – ciklofosamid-etopozid-karboplatin.

Tabela 2
Terapijski odgovor u odnosu na primjenjeni hemioterapijski protokol kod bolesnika sa metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća

Terapijski odgovor	Hemioterapijski protokol	
	Tax + Cis n (%)	CEP n (%)
Povoljan	19 (54,2)	12 (24,0)
Parcijalan	13 (37,0)	10 (20,0)
Kompletan	6 (17,2)	2 (4,0)
Nepovoljan	16 (45,8)	38 (76,0)*
Progresija bolesti	6 (17,2)	23 (46,0)
Stabilna bolest	10 (28,6)	15 (30,0)

$p < 0,001$; Tax + Cis – taksol-cisplatin; CEP – ciklofosamid-etopozid-karboplatin.

je da je grupa bolesnika sa NSCLC bez neuroendokrine ekspresije češće imala nepovoljan terapijski odgovor (PB + SB) u odnosu na grupu bolesnika sa NSCLC i neuroendokinom ekspresijom ($p < 0,001$) (tabela 3).

Tabela 3
Terapijski odgovor u odnosu na neuroendokrinu diferencijaciju kod bolesnika sa metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća

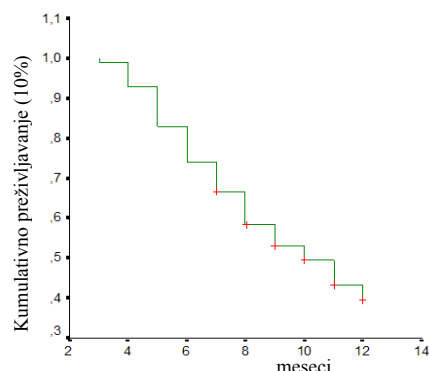
Terapijski odgovor	Neuroendokrina diferencijacija	
	pozitivna n (%)	negativna n (%)
Povoljan	11 (47,8)	20 (32,3)
Parcijalan	8 (34,8)	16 (25,8)
Kompletan	3 (13,0)	4 (6,5)
Nepovoljan	12 (52,2)	42 (67,7)*
Progresija bolesti	5 (21,8)	25 (40,3)
Stabilna bolest	7 (30,4)	17 (27,4)

* $p < 0,001$

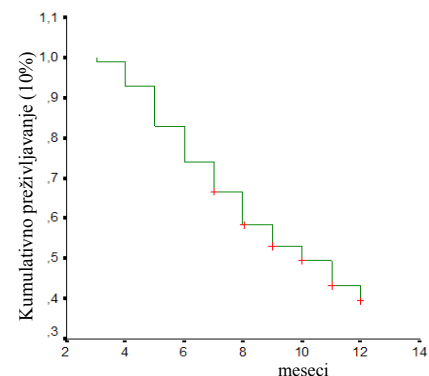
Srednje vreme preživljavanja ispitivane grupe bolesnika sa metastatskim stadijumom NSCLC bilo je 13,1 mesec. Jednogodišnje preživljavanje od započete hemioterapije imalo je 40% bolesnika, prikazano Kaplan-Meierovom krivom (slika 1).

Srednje vreme preživljavanja grupe bolesnika koji su lečeni hemioterapijom po protokolu Tax + Cis bilo je 15,3 meseca, a za grupu bolesnika lečenih hemioterapijom po protokolu CEP 10,6 meseci. Analizom jednogodišnjeg preživljanja u odnosu na primjenjeni hemioterapijski protokol utvrđene su statistički značajne razlike ($p < 0,001$) (slika 2). Jednogodišnje preživljavanje bilo je veće u grupi bolesnika koji su lečeni hemioterapijom po protokolu Tax + Cis (više

od 60% bolesnika), u odnosu na grupu bolesnika lečenih hemioterapijom po protokolu CEP.

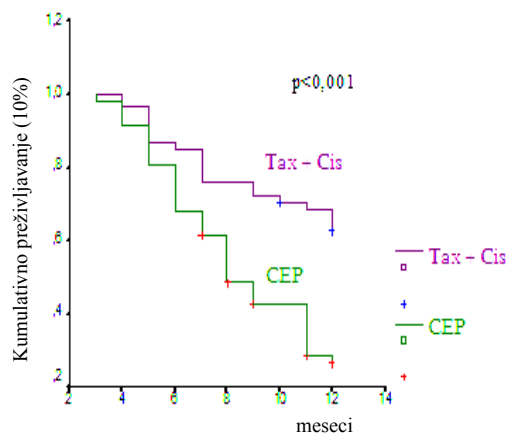


Sl. 1 – Kriva jednogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća



Sl. 2 – Krive preživljavanja bolesnika sa metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća

Grupa bolesnika sa NSCLC i pozitivnom neuroendokrinom ekspresijom imala je duže srednje vreme preživljavanja (14,8 meseci) u odnosu na grupu bolesnika od NSCLC bez ekspresije neuroendokrinih markera (10,7 meseci). Jednogodišnje preživljavanje bila je češće u grupi bolesnika sa pozitivnom neuroendokrinom ekspresijom (65% bolesnika) u poređenju sa grupom bolesnika sa NSCLC bez neuroendokrine ekspresije ($p < 0,001$) (slika 3).

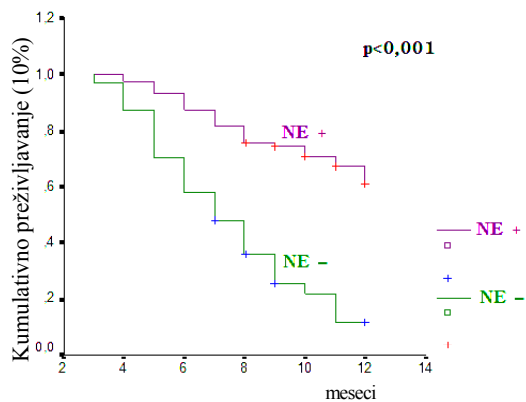


Sl. 3 – Krive preživljavanja bolesnika sa metastatskim nesitocelijskim karcinomom pluća prema neuroendokrinom ekspresiji (NE)

Tax-Cis – taksol – cisplatin; CEP – ciblofosfamid-etopozid-karboplatin

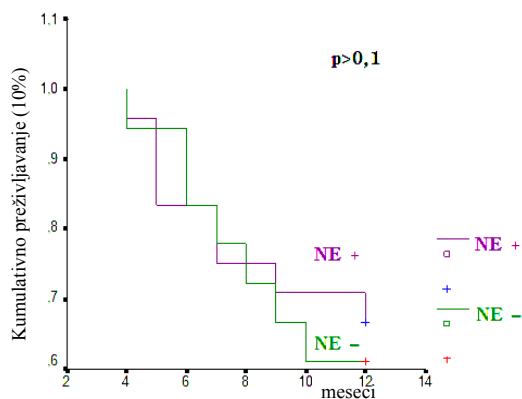
U grupi bolesnika lečenih hemioterapijom po protokolu Tax + Cis neuroendokrina ekspresija NSCLC utvrđena je kod 10 (28,6%) ispitanika, a u grupi bolesnika lečenih hemioterapijom po protokolu CEP kod 13 (26,0%) ispitanika ($p > 0,1$).

Analizom jednogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa NSCLC prema neuroendokrinom ekspresiji i primenjenim hemioterapijskom protokolu utvrđeno je da u grupi bolesnika lečenih po protokolu CEP veći broj bolesnika ima jednogodišnje preživljavanje kada postoji ekspresija neuroendokrinih markera ($p < 0,001$) (slika 4). U grupi bolesnika lečenih hemioterapijom po protokolu Tax + Cis nije utvrđena statistički značajna razlika u jednogodišnjem preživljavanju bolesnika razvrstanih prema neuroendokrinom ekspresiji ($p > 0,1$) (slika 5).



Sl. 4 – Krive preživljavanja bolesnika nelečenih hemioterapijom po protokolu CEP u odnosu na neuroendokrinu ekspresiju (NE)

CEP – ciblofosfamid-etopozid-karboplatin



Sl. 5 – Krive preživljavanja bolesnika lečenih hemioterapijom po protokolu Tax+Cis u odnosu na neuroendokrinu ekspresiju
Tax+Cis – taksol-cisplatin

Diskusija

U mnogim studijama analiziraju se faktori koji utiču na tok i ishod bolesti kod NSCLC. Pojedini od njih, kao što su pol, životno doba i opšte stanje bolesnika ili histološki tip i veličina tumora¹⁵⁻²² uspešno se koriste za predviđanje toka i ishoda bolesti kod bolesnika sa NSCLC. Međutim, Brundage i sar.²³ sumirajući vrednost prognostičkih faktora kod NSCLC, analizom 169 različitih činilaca bolesti, sugerišu potrebu za novim i pouzdanijim prognostičkim faktorima. Danas, kao prognostički faktor analiziraju se promene na ćelijskom i molekulskom nivou, uključujući i ekspresiju markera neuroendokrine diferencijacije^{12-14, 24-29}.

Prognosa nelečenog metastatskog stadijuma NSCLC je loša i uz simptomatsku terapiju medijana preživljavanja ovih bolesnika je 8,5–21 nedelje, a jednogodišnje preživljavanje ima oko 10% bolesnika. Starije hemioterapijske kombinacije zasnovane na cisplatinu smanjile su rizik od smrti u 6. i 12. mesecu, uz medijanu preživljavanja od 5 do 8,5 meseci i jednogodišnje preživljavanje od 21%³⁰. Primenom citostatika treće generacije (docetaksel, paklitaksel, gemcitabin, vinorelbin i irinotekan) u kombinaciji sa cis/karboplatinom postignuti su najbolji rezultati. Medijana preživljavanja ovih bolesnika je 8,5–10 meseci uz jednogodišnje preživljavanje 35–40% bolesnika^{3, 4, 6-11}.

U našoj studiji od 85 bolesnika sa metastatskim stadijumom NSCLC povoljan terapijski odgovor (PO + KO) bio je kod 36,7% bolesnika, srednje vreme preživljavanja bilo je 13,1 mesec, a istovremeno je 40% bolesnika živelo duže od jedne godine.

Poređenjem dva hemioterapijska protokola, utvrđeno je da su bolesnici lečeni hemioterapijom po protokolu Tax + Cis imali bolji terapijski odgovor PO + KO i duže srednje vreme preživljavanja nego bolesnici lečeni hemioterapijom po protokolu CEP (54,2% prema 24%, odnosno 15,3 prema 10,6 meseci)^{3-5, 8-11, 31}. Pojedini autori sugerišu prednost hemioterapijske kombinacije Tax + Cis u lečenju uznapredovalog NSCLC^{10, 11, 32} ili da dodat gemcitabin poboljšava preživljavanje^{33, 34}. Ne postoji kombi-

nacija koja se može označiti kao standard u lečenju NSCLC⁶.

Ekspresiju markera neuroendokrine diferencijacije kod NSCLC utvrdili smo kod 27% bolesnika. U NSCLC sa neuroendokrinom diferencijacijom povoljan terapijski odgovor imalo je nešto manje od 1/2 bolesnika, a u slučaju NSCLC bez neuroendokrine diferencijacije nepovoljan terapijski odgovor (PB + SB) bio je u više od 2/3 bolesnika. Istovremeno, veći broj bolesnika od NSCLC sa neuroendokrinom diferencijacijom živeo je duže od jedne godine i srednje vreme preživljavanja bilo je veće u poređenju sa bolesnicima od NSCLC bez neuroendokrine diferencijacije (14,8 prema 10,7 meseci), što su pokazali i drugi autori^{12, 27, 28}. Međutim, podaci u literaturi su kontradiktorni, što su jasno potvrdili Carnaghi i sar.²⁹ analizom 13 velikih kliničkih studija. Dve studije potvrdile su kraće preživljavanje, osam da ne postoji korelacija sa preživljavanjem, a tri studije utvrdile su duže preživljavanje.

U našoj studiji hemioterapija po protokolu CEP imala je bolji terapijski odgovor i veći broj bolesnika živelo je duže

od jedne godine, ako je kod NSCLC postojala neuroendokrina diferencijacija. Ovi bolesnici se u odgovoru na primenjeno lečenje ponašaju slično bolesnicima lečenim hemioterapijom po protokolu Tax + Cis. Cuoma i sar.³⁵ takođe su prikazali slične rezultate za jednogodišnje preživljavanje, ne analizirajući neuroendokrinu diferencijaciju. Neuroendokrina diferencijacija nije bila od značaja u proceni efekta terapije kod bolesnika sa NSCLC lečenih hemioterapijom po protokolu Tax + Cis.

Zaključak

Kod bolesnika sa metastatskim stadijumom NSCLC bolji terapijski odgovor i duže srednje vreme preživljavanja postiže se primenom hemioterapije po protokolu Tax + Cis u odnosu na protokol CEP. Zapažanje da kod NSCLC sa neuroendokrinom diferencijacijom hemioterapija po protokolu CEP ima sličan terapijski efekat kao i protokol Tax + Cis zahteva dodatna ispitivanja.

L I T E R A T U R A

1. *ESMO*. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2001; 12(8): 1049–50.
2. *Johnson DH*. Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer: new treatment strategies. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 1): 123S–126S.
3. *Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J*, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92–8.
4. *Spira A, Ettinger DS*. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 379–92.
5. *Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J*. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24(1): 17–24.
6. *Pfister DG, Johnson DH, Azzioli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr*, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 330–53.
7. *Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH*, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(7): 2459–65.
8. *Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A*, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 12–8.
9. *Clegg A, Scott DA, Sidhu M, Hewitson P, Wangh N*. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2001; 5(32): 1–195.
10. *Chu Q, Vincent M, Logan D, Mackay JA, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care*. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005; 50(3): 355–74.
11. *Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E*, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16): 3016–24.
12. *Gajra A, Tatum AH, Newman N, Gamble GP, Lichtenstein S, Rooney MT*, et al. The predictive value of neuroendocrine markers and p53 for response to chemotherapy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36(2): 159–65.
13. *Ouyang N, Chen G, Ding J*. Detection of neuroendocrine differentiation in NSCLC and its clinical significance. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24(2): 90–2. (Chinese)
14. *Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, Leung S, Renouf D, Laskin J*, et al. Nonsmall cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation—an entity of no clinical or prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(1): 26–32.
15. *Buccheri G, Ferrigno D*. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000; 117(5): 1247–55.
16. *Jeremić B, Miličić B, Dagović A, Aleksandrović J, Nikolić N*. Pre-treatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129(2): 114–22.
17. *Brundage MD, Feldman-Stewart D, Cosby R, Gregg R, Dixon P, Youssef Y*, et al. Phase I study of a decision aid for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1326–35.
18. *de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A*. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(1): 21–6.
19. *Radzjokowska E, Glaz P, Roszkowski K*. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002; 13(7): 1087–93.
20. *Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, Marks RS, Jett JR, Aubry MC*, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(1): 209–15.

21. Zell JA, Ou SH, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8396–405.
22. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003; 32(2): 263–71.
23. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122(3): 1037–57.
24. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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): 2129–39.
25. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(36): 13306–11.
26. Jeanmart M, Lantuejoul S, Fievet F, Moro D, Sturm N, Brambilla C, et al. Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9(6): 2195–203.
27. Graziano SL, Tatum A, Herndon JE 2nd, Box J, Memoli V, Green MR, et al. Use of neuroendocrine markers, p53, and HER2 to predict response to chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Lung Cancer* 2001; 33(2–3): 115–23.
28. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(6): 1732–5.
29. Carnaghi C, Rimassa L, Garassino I, Santoro A. Clinical significance of neuroendocrine phenotype in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2: S119–23.
30. 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(7010): 899–909.
31. Li DX, Chen XB. Comparison of paclitaxel and carboplatin versus ifosfamide, etoposide, and carboplatin regimen for treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ai Zhong* 2002; 21(4): 412–5. (Chinese)
32. Rigas JR. Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. *Oncologist* 2004; 9 Suppl 2: 16–23.
33. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006; 24(4): 681–7.
34. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3578–85.
35. Cuomo AM, Robustelli della Cuna FS, Baiardi P, Torazza R, Preti P, Robustelli della Cuna G. Three conventional-drug combination (ifosfamide, carboplatin, etoposide-ICE regimen) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Chemother* 2001; 13(4): 434–9.

Rad je primljen 14. III 2007.