

# Adjuvantní chemoterapie u nemalobuněčného karcinomu plic – jak se využívá v praxi

**Vítězslav Kolek**

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

Adjuvantní chemoterapie je standardní metodou nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u stadií IB (u nádorů od 4 cm v průměru), II a IIIA. Doporučení se opírá o výsledky řady studií fáze 3 a rozsáhlých metaanalýz, které potvrdily vliv adjuvantní chemoterapie na snížení relativního rizika úmrtí i absolutní zlepšení pětiletého přežití. Existuje několik populačních i regionálních studií, které hodnotí výsledky podávání adjuvantní chemoterapie mimo klinické studie. Liší se především zastoupením pacientů, jejichž výběr není ovlivněn exkluzivními kritérii randomizovaných studií a jejich zdravotní stav odpovídá běžné populaci. V klinické praxi je možno diskutovat o přínosu adjuvantní chemoterapie na jedné straně a vedlejších účincích na straně druhé. Současné snahy směřují ke zlepšení účinnosti a ke zpřesnění výběru nemocných. Jsou hledány prognostické a prediktivní biomarkery, které by umožnily personalizaci adjuvantní chemoterapie. Objevily se první práce ukazující možnosti podávání biologicky cílené léčby nebo imunoterapie u nemocných s NSCLC po radikálním chirurgickém výkonu.

**Klíčová slova:** adjuvantní chemoterapie, nemalobuněčný karcinom plic, personalizace, reálná praxe.

## Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer – how it is used in the practice

Adjuvant chemotherapy is a standard treatment method for non-small cell lung cancer (NSCLC) in stages IB (in tumours  $\geq 4$  cm in diameter), II, and IIIA. The recommendation is based on the results of a series of phase 3 trials and large meta-analyses that have confirmed the effect of adjuvant chemotherapy on the reduction in the relative risk of death and absolute improvement in five-year survival rates. There have been several population-based as well as regional studies evaluating the results of administration of adjuvant chemotherapy outside clinical trials. They mainly differ in the inclusion of patients whose selection is not influenced by exclusion criteria of randomized trials and whose health status corresponds to the general population. In the clinical practice, it is possible to discuss the benefit of adjuvant chemotherapy on the one hand and the rates of adverse effects on the other hand. Current efforts are aimed at improving efficacy and refining patient selection. Prognostic and predictive biomarkers are sought that would enable personalization of adjuvant chemotherapy. There have been initial studies showing the possibilities of delivering biologically targeted therapy or immunotherapy in patients with NSCLC after radical surgery.

**Key words:** adjuvant chemotherapy, non-small cell lung cancer, personalization, real practice.

## Úvod

Ani radikální resekce nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) nedává jistotu vyléčení nádoru a více než polovina operovaných pacientů s časným stadiem NSCLC na karcinom nakonec zemře (1). Příčinou jsou mikrometastázy, které bývají v době přítomny nejméně u poloviny nemocných. U resekovaných stadií I dle 7. TNM klasifikace se udává 5leté přežití 60–70%, u stadií II je to 30–50% a u operabilních stadií IIIA klesá tento

parametr na 10–30% (2). Cílem adjuvantní léčby je zničení mikrometastáz, prodloužení času bez známek nemoci (DFS) a prodloužení celkového přežití (OS) nemocných. Používání chemoterapie po radikální operaci začalo být u NSCLC reálné až po zveřejnění metaanalýzy publikované v r. 1995 skupinou NSCLC Collaborative Group (3). Byla vyhodnocena individuální data 4357 operovaných pacientů s časnou formou nemoci, z nichž 1394 bylo léčeno kombinací cytostatik s použitím cispla-

tiny. Při použití adjuvantní chemoterapie bylo prokázáno absolutní zlepšení 5letého přežívání o 5% ve srovnání s pacienty léčenými pouze operací, s tím že rozdíl OS byl podstatný, ale ne signifikantní (HR 0,87;  $p = 0,08$ ).

## Metaanalýzy velkých studií fáze 3

Na začátku tohoto tisíciletí byla provedena řada velkých adjuvantních studií fáze 3, které měly

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., Vitezslav.Kolek@fnol.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 170–174

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2018

Článek přijat k publikaci: 19. 6. 2018

podobný design, ale použité léky v kombinacích s platinovými preparáty byly různé a odlišně se přistupovalo k aplikaci radioterapie. Zařazení pacienti byli po radikální operaci ve stadiu I až III dle 6. TNM klasifikace. Většinou byla použita cisplatina v jednodenním dávkovém rozmezí od 50 mg/m<sup>2</sup> do 120 mg/m<sup>2</sup>, v intravenózních kombinacích byl nejčastěji použit vinorelbin (NVB), a to v dávkách od 25 mg/m<sup>2</sup> do 30 mg/m<sup>2</sup>, většinou ve čtyřtýdenních cyklech. Dlouhodobé výsledky těchto studií byly opět vyhodnoceny v metaanalýzách. Metaanalýza LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) vyhodnotila individuální data 4 584 pacientů s časnými fázemi NSCLC, když zpracovávala randomizované soubory s více než 300 pacienty (4). Do ní byly zařazené studie Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI) s používáním cytostatiky MTC a VDS (5), Big Lung Trial (BLT) s cytostatiky NVB, VDS, MTC a IFM (6), International Adjuvant Lung Trial (IALT) s cytostatiky NVB, VDS, VBL a VP16 (7), studie Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA 01) s NVB (8) a kanadská studie JBR 10 (s NVB) (9). V těchto studiích nebyla povolena předoperační chemo- a/nebo radioterapie, povolena byla pooperační radioterapie, ale nikoliv v konkomitantním podání. Při mediánu sledování 5,2 let ukázala metaanalýza LACE relativní snížení rizika úmrtí o 11 % (HR 0,89;  $p = 0,005$ ), absolutní zlepšení 3letého a 5letého přežití bylo 3,9 % a 5,4 % pro OS a 5,8 % pro tři- a pětiletý DFS. Adjuvantní chemoterapie zlepšila OS i DFS u stadií II a IIIA (dle 6. TNM klasifikace). Výsledky u stadia IB nebyly jednoznačné a pozitivní efekt byl jen u nádorů od 4 cm v průměru). Byl zjištěn lepší efekt při použití vinorelbinu při srovnání s jinými cytostatiky (4). Podobné výsledky přinesly metaanalýzy Brivoy a Sedrakyanovy skupiny, které hodnotily přes 7 000 pacientů (10, 11). Při hodnocení metaanalýz se také upozorňuje na vliv věku, kouření, typu provedené operace a celé řady dalších faktorů, které mohou modifikovat výsledky léčby. Stále se také diskutuje význam pooperační radioterapie (PORT). V dosud provedených studiích se vliv PORT na přežití neprojevil nebo byl detrimetální s výjimkou tumorů s N2 (12, 13, 14). Je však třeba vzít v úvahu zásadní změnu v současném moderním používání radioterapie ve srovnání s léčbou radioaktivním kobaltem, která byla hodnocena ve většině studií (15, 16). Na základě LACE metaanalýzy je preferována adjuvantní chemoterapie kombinací vinorelbinu s cisplatinou. Přestože s jinými léky je mnohem

méně zkušeností, doporučují se i kombinace cisplatiny s paklitaxelem, docetaxelem, gemcitabinem a pemetrexedem (17).

Největší metaanalýza byla publikována v r. 2010 v podstatě podobnou výzkumnou skupinou, která provedla metaanalýzu v r. 1995 (18). Zahrnula celkem 47 studií (33 aktivních ramen) s celkovým počtem pacientů 11 107. V podstatě šlo o individuální data pacientů randomizovaných od ledna 1965 do r. 2009, rozdělených do dvou podskupin. První podskupina: po předchozí radikální operaci byli pacienti v aktivní větvi léčení následnou chemoterapií. Druhá podskupina: nemocní byli po operaci léčení chemoradioterapií nebo pouze radioterapií. V první podskupině bylo zhodnoceno 34 studií s 8 447 pacienty. Bylo zaznamenáno zlepšení přežití po podání chemoterapie na úrovni rizika HR 0,86 (95 % CI 0,81–0,92,  $p < 0,0001$ ) s absolutním zlepšením 5letého přežití o 4 % (z 60 % na 64 %). V druhé podskupině bylo vyhodnoceno 13 studií s 2 660 pacienty. Zlepšení přežití po podání chemo-radioterapie bylo na úrovni HR 0,88 (95 % CI 0,81–0,97,  $p = 0,009$ ) s absolutním zlepšením 5letého přežití o 4 % (29 % na 33 %). Horší přežívání v druhé podskupině je dáno faktem, že radioterapie byla aplikována převážně u stadií III. V metaanalýze nebyl relativní efekt chemoterapie ovlivněn věkem, pohlavím, histologií nádoru nebo stadiem (IB–IIIA). Autoři uzavírají, že pro léčbu u stadií IA nejsou žádné podpůrné argumenty. Pozitivní efekt chemoterapie byl zjištěn ve vztahu k času do vzniku recidivy (HR 0,83, 95 % CI 0,7–0,90,  $p < 0,0001$ ), času do vzniku lokoregionální recidivy (HR 0,75, 95 % CI 0,66–0,85,  $p < 0,0001$ ) i času do vzniku vzdálených metastáz (HR 0,80, 95 % CI 0,72–0,89,  $p = 0,0007$ ). Dá se konstatovat, že tato rozsáhlá metaanalýza potvrdila závěry předchozích metaanalýz. Lze i kritizovat, že vlastně nezahrnuje žádné jiné podstatné studie s výjimkou japonských s tegafurem, které však nejsou pro evropskou populaci aplikovatelné (19). Ani ve vztahu k radioterapii metaanalýza podstatná data nepřinesla. Explorativní analýza nezjistila rozdíly v návaznosti chemoterapie a radioterapie ( $p = 0,28$ ). Studie ale nebyla zaměřena na posouzení adjuvantní radioterapie samotné, proto autoři upozorňují, že taková studie je žádoucí (18). Ani Cochrane analýza 11 studií s 2 343 pacienty totiž nepotvrdila pozitivní efekt postoperační radioterapie prováděné staršími technikami a na větší studii s moderními metodami radioterapie se čeká (20, 21).

## Zhodnocení toxicity a účinnosti cisplatiny a karboplatiny v adjuvantní chemoterapii

U všech studií s **cisplatinou** se projevil problém s nižší tolerancí podaného režimu, ochota a reálné možnosti dodržování léčby nebyly vysoké. Ve studii IALT bylo plánováno podání 3 nebo 4 cyklů chemoterapie, ale jen 67 % pacientů dostalo 300 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny, 74 % dostalo 240 mg/m<sup>2</sup> (7). Ve studii ANITA to bylo u 59 % nemocných a jen 50 % nemocných dokončilo plánované čtyři cykly léčby (8). Nejčastějším projevem toxicity byla neutropenie, dále leukopenie, slabost, malátnost a neuropatie. Vyšší tolerance adjuvantní chemoterapie s cisplatinou byla potvrzena jen při použití pemetrexedu ve studii TREAT, kde dokončilo protokol 77 % nemocných (22). V metaanalýzách byl zkoumán vliv výkonnostního stavu a bylo potvrzeno, že pozitivní efekt adjuvantní chemoterapie lze očekávat u pacientů s PS 0–1, u PS 2 byl již efekt detrimetální (23). U starších pacientů nad 65 let se signifikantně snižuje dosažená dávková intenzita (9, 23). V této studii nebyl zjištěn statisticky odlišný výsledek v přínosu adjuvantní chemoterapie s cisplatinou u nemocných starších nebo mladších 65 let, ale u pacientů nad 75 let byl již zřejmý detrimetální efekt (HR 1,95,  $p = 0,02$ ) (23). K úmrtí následkem chemoterapie došlo u 0,9 % nemocných, u nemocných starších 80 let to bylo 3,1 % (4, 23, 25). Tento fakt je eticky varovný především proto, že šlo o pacienty potenciálně vyléčené, s dobrou vyhlídkou delšího přežití. I přes uvedená fakta se v adjuvantní léčbě preferuje cisplatina, jako potenciálně účinnější podle výsledků metaanalýz u inoperabilních stadií NSCLC (26), kde se lepší účinnost statisticky významně projevila u adenokarcinomu, nikoliv u skvamózního karcinomu. Žádná studie přímo srovnávající cisplatinu a karboplatinu v adjuvantní chemoterapii u časných fází NSCLC však neexistuje.

S **karboplatinou** (AUC 6) v kombinaci s paklitaxelem (200 mg/m<sup>2</sup>) byla provedena jedna větší studie fáze 3 (CALGB9633), která zařadila 344 pacientů (27). Na rozdíl od ostatních „velkých adjuvantních studií“ byli zařazení pacienti pouze ve stadiu IB. Ve čtyřletém sledování bylo zjištěno zlepšení OS o 12 %, které ale nebylo potvrzeno ve sledování s mediánem 57 a 74 měsíců. Post hoc analýza ukázala zlepšení jen u nádorů od 4 cm v průměru (HR 0,69), a to i v dlouhodobém sledování. Výsledek byl tedy v tomto ohledu stejný jako u studií s cisplatinou u tohoto stadia. Ve studii CALGB9633 nikdo nezměřel v souvislosti s chemoterapií, plánované 4 cykly

chemoterapie dokončilo 86 % nemocných (27). U nemocných ve stadiích II a III obdobně rozsáhlá studie s karboplatinou neexistuje, ale řada menších podobných studií provedena byla. Podání kombinace karboplatiny s paklitaxelem a vinorelbinem bylo vyhodnoceno v asijské populaci ve srovnání s ramenem bez adjuvantní chemoterapie (28). Tato malá studie byla ukončena předčasně již po mediánu sledování 29 měsíců pro zřejmé zlepšení přežití nemocných léčených chemoterapií. Studie fáze 2 s pemetrexedem nebo s docetaxelem ukázaly velmi dobrou toleranci léčby. Při podání pemetrexedu se vyskytly nežádoucí účinky pouze stupně I nebo II (29). Při podání docetaxelu byla dávková intenzita 87,5 % pro docetaxel a 86 % pro karboplatinu, plná plánovaná dávka byla podána 74 % nemocným v čase 12 týdnů (30). V české studii fáze 2 s perorálním vinorelbinem a karboplatinou bylo dosaženo 5letého přežití v 56,2 % a plánovanou léčbu dokončilo 83,7 % nemocných (31). Karboplatinu lze doporučit všude tam, kde nelze podat cisplatinu (32). Je to u nemocných s kardiálními potížemi, renální insuficiencí nebo ztrátou sluchu. U starších nemocných nad 65 let se ve srovnávací observační studii ukázala výhoda karboplatiny při orgánových dysfunkcích, neuropatii a jiných komorbiditách. Byl také zjištěn menší výskyt infekcí, dehydratace a zvracení než při podání cisplatinu (25, 33). Je zatím nedořešenou otázkou, zda podání karboplatiny s vyšší dodanou dávkovou intenzitou může být v adjuvantní chemoterapii stejně účinné jako režimy s cisplatinou.

## Používání adjuvantní chemoterapie v reálné praxi

Vyhodnocení podávání adjuvantní chemoterapie **v praxi** bylo provedeno v několika populačních a regionálních studiích, které ukazují, že podávání adjuvantní chemoterapie je ovlivněno publikováním výsledků velkých randomizovaných studií. V kanadské a americké populaci se zvýšilo v letech 2002–2009 z 5 % na 30 % (34, 35, 36). U nemocných starších 65 let to bylo od 3 % do 16 % (32, 37, 38). Podávání bylo ovlivněno výkonnostním stavem (PS), výskytem komorbidit, (po)operačním průběhem, věkem, stadií dle TNM, meritálním stavem, typem pojištění a vzděláním. V publikovaných regionálních studiích dosáhlo použití adjuvantní chemoterapie od 12 do 62 % (39, 40, 41, 42). Realizace léčby závisela na spolupráci hrudních chirurgů a pneumoonkologů. Vhodní pacienti byli po operaci referováni k posouzení aplikace onkologické

léčby pouze v 31–63 % (43). V české studii byla tato spolupráce téměř 100 % a adjuvantní chemoterapie byla aplikována u 78,8 % navržených pacientů (44). Americké a kanadské studie se také lišily ve výběru cisplatinu a karboplatiny. V USA se projevila preference karboplatiny až v 90 %, v Kanadě byla v praxi naopak silná preference cisplatinu.

## Použití cílené léčby v adjuvantním podání u NSCLC

Dosavadní výsledky podávání biologické léčby jsou nepřesvědčivé ve vztahu k ovlivnění přežití. Ve studii JBR.19 byl gefitinib randomizovaně podáván po adjuvantní chemoterapii v dávce 250 mg/den u molekulárně neselektované populace po dobu 2 let a ve srovnání s placebem byl výsledek negativní. Studie byla předčasně ukončena a ani po retrospektivním vyhodnocení KRAS a EGFR mutací nebyl zjištěn signifikantní vliv na přežití v selektované populaci s mutacemi (HR u mutací KRAS 1,51; HR u mutací EGFR 1,58) (45). Několik jiných studií naznačovalo, že stav EGFR receptoru může mít prognostický význam i význam prediktivní pro léčbu TK inhibitory, jako je erlotinib nebo gefitinib (46, 47, 48). Další studie tohoto zaměření probíhají. Nicméně robustní studie fáze 3 RADIANT, která hodnotila přežívání téměř tisíce pacientů (973) dle stavu EGFR (zvýšená exprese EGFR dle imunohistochemie, amplifikace genu dle fluorescenční in situ hybridizace a později i s doplněním vyšetření mutací EGFR) rovněž nepotvrdila účinnost biologické léčby (49). Přežívání pacientů, kteří po 4 cyklech adjuvantní chemoterapie byli léčeni 2 roky erlotinibem v dávce 150 mg denně nebylo signifikantně delší než při samotné chemoterapii (HR 1,13, 95 % CI 0,881–1,448,  $p = 0,3350$ ) (60). Prodloužení OS nebylo zaznamenáno ani u nemocných s EGFR mutacemi: HR 1,09 (95 % CI 0,56–2,16,  $p = 0,815$ ). Byl sice zaznamenán delší DFS (HR 0,60, 95 % CI 0,36–0,98,  $p = 0,046$ ), ale tento výsledek neobstál jako signifikantní při celkovém hodnocení (49). Dalším středem zájmu bylo podávání inhibitorů angiogeneze, které by mohlo zabránit vzniku mikrometastáz. Ve studii fáze 3 E 1505 byl podáván bevacizumab v dávce 15 mg/kg co 3 týdny s adjuvantní chemoterapií a poté jeden rok (50). Do studie bylo zařazeno přes 1 501 pacientů a negativní výsledek byl oznámen na Světové konferenci o plicní rakovině v r. 2015. Z uvedeného je zřejmé, že biologicky cílená adjuvantní léčba u NSCLC doposud nenašla své místo. První studií fáze 3, která byla cílena na EGFR mutačně pozitivní populaci

(delece exonu 19 a mutace exonu 21 L858R) byla publikována v tomto roce (51). Do studie bylo zařazeno 195 pacientů, kteří byli léčeni v aktivním rameni erlotinibem po dobu 2 let a v kontrolním rameni kombinací vinorelbín/cisplatinu. Bylo dosaženo signifikantního prodloužení času mediánu bez progresu (28,7 měsíců vs. 18,0 měsíců). Tvary křivek přežití však naznačují, že medián celkového přežití zřejmě rozdílný nebude. Dá se konstatovat, že biologická léčba se zatím standardem adjuvantní léčby po radikální operaci doposud nestala.

## Jaký je potenciál imuno-onkoterapie?

Možnosti imunoterapie v adjuvantním podání byly ověřovány při podávání protinádorových vakcín. Přes úvodní nadějně výsledky se ve studii fáze 3 pozitivní efekt na přežití neprokázal (52). V současnosti se ověřuje potenciál podávání inhibitorů kontrolních bodů imunitních reakcí. Probíhá několik studií fáze 3, např. s pembrolizumabem, durvalumabem a atezolizumabem. Počítá se s nábory kolem 1 000 pacientů zařazovaných podle charakteristik PD-L1 exprese. Výsledky se dají čekat v řádu více let. Podobně probíhá řada spíše akademicky vedených studií, které se snaží upravovat/aktivovat imunitní buňky použitím nádorových antigenů získaných zpracováním nádorových buněk získaných při operaci. Zajímavým pojektem je studie AVIL-ALCHEMIST, která paralelně hodnotí randomizované podávání erlotinibu u EGFR pozitivních, krizotinibu u ALK pozitivních a nivolumabu u EGFR a ALK negativních nádorů po resekci (53). Na výsledky těchto velmi ambiciózních studií si zatím musíme počkat.

## Závěr

Chemoterapie přidaná k radikální operaci zvyšuje naději na přežití u NSCLC, nicméně stále existuje mnoho nejasností s jejím optimálním používáním v praxi. Hlavně u stadií IB a II je třeba zvážovat poměrně úzký index terapeutické účinnosti a toxicity, u stadií IIIA přichází v úvahu také neoadjuvantní chemoterapie nebo je možné zvážovat radikální chemoradioterapii. Rozsáhlé studie s cílenou léčbou v adjuvantním podání zatím neprokázaly zlepšení přežití a na dlouhodobé vyhodnocení výsledků se čeká. Očekávají se také výsledky léčby pomocí inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce. Trvajícím problémem adjuvantní chemoterapie je chybění spolehlivých prediktivních biomarkerů, které by umožnily její racionální personalizaci. V pra-

xi lze zatím pouze diferencovat podání kombinace s cisplatinou nebo karboplatinou.

*Podpořeno z programového projektu  
Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16–32318A.*

*Veškerá práva podle předpisů na ochranu  
duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

## LITERATURA

- Coello MC, Luketich JD, Litle VR, et al. Prognostic significance of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 5(4): 214–225.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706–714.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311(7010): 899–909.
- 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(21): 3552–3559.
- 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(19): 1453–1461.
- 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(1): 173–182.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 351–360.
- 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(9): 719–727.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. Report of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2589–2597.
- Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H, et al. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009; 63(1): 50–57.
- Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3): 414–419.
- PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352(9124): 257–263.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1217–1222.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with non-small cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997; 80(8): 1399–1408.
- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 2998–3006.
- Machtay M, Lee JH, Shrager JB, et al. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(19): 3912–3917.
- Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Panel Members. Non Small Cell Lung Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010, 8(7): 740–801.
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group† Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet* 2010, 375: 1230–1231.
- Imazumi M. Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49(1): 85–94.
- Cochrane Database Syst Rev: Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. 2005; CD002142.
- Lally BE, Detterbeck FC, Geiger AM, et al. The risk of death from heart disease in patients with non-small cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007; 110: 911–917.
- Kreuter M, Vansteenkiste JF, Herth FJF, et al. Randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed (CPx) versus cisplatin and vinorelbine (CVb): TREAT. *Ann Oncol* 2013; 24: 986–992.
- 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: 3552–3559.
- Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1553–1561.
- Wisnivesky J P, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II–IIIA lung cancer: observational cohort study *BMJ*. 2011; 343 :d4013.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(11): 847–857.
- Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5043–5051.
- Sun H, Wang S, Ou W, et al. A prospective randomized study of adjuvant chemotherapy in resected stage IIIA–N2 non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer* 2009; 12(9): 975–982.
- Karapanagiotou EM, Boura PG, Papamichalis G, et al. Carboplatin-pemetrexed adjuvant chemotherapy in resected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): a phase II study. *Anticancer Research* 2009; 29(10): 4297–4301.
- Stinchcombe TE, Harper HD, Hensing TA, et al. The Feasibility of Adjuvant Carboplatin and Docetaxel in Patients with Curatively Resected Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(2): 145–151.
- Kolek V, Grygárková I, Koubková L, et al. Carboplatin with intravenous and subsequent oral administration of vinorelbine in resected non-small-cell-lung cancer in real-world setting. *PloS one*, 2017 - journals.plos.org Published: July 21, 2017 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181803>.
- Chang WJ, Sun JM, Lee JY, et al. A retrospective comparison of adjuvant chemotherapeutic regimens for non-small cell lung cancer (NSCLC): paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin. *Lung Cancer* 2014; 84: 51–55.
- Gu F, Strauss GM, Wisnivesky JP. Platinum-based adjuvant chemotherapy (ACT) in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the SEER-Medicare database: Comparison between carboplatin- and cisplatin-based regimens. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl. 15): 7014.
- Goyal G, Silberstein T. Impact of Demographic and Health System Factors on Adjuvant Chemotherapy Use in Stage II Non-Small Cell Lung Carcinoma: A National Cancer Database Analysis from 2000 to 2012. *WCLC 2015 Denver*, O 3056.
- Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, et al. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a population-based outcomes study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3472–3478.
- Williams CD, Gajra A, Ganti A, et al. Use and impact of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer. *Cancer* 2014; 1: 1939–1947.
- Wang S, Wong ML, Hamilton N, et al. Impact of age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1447–1455.
- Cuffe S, Booth CM, Peng Y, et al. Adjuvant Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: A Population-Based Study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1813–1821.
- Kankesan J, Shepherd FA, Peng Y, et al. Factors associated with referral to medical oncology and subsequent use of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a population-based study. *Curr Oncol* 2013; 20: 30–37.
- Kassam F, Shepherd FA, Johnston M, et al. Referral patterns for adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 39–43.
- Massard C, Tran Ba Loc P, Haddad V, et al. Use of adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer in routine practice. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1504–1510.
- Younis T, Al-Fayea T, Virik K, et al. Adjuvant Chemotherapy Uptake in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(11): 1272–1278.
- Winget M, Stanger J, Gao Z, et al. Predictors of surgery and consult with an oncologist for adjuvant chemotherapy in early stage NSCLC patients in Alberta, Canada. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 629–634.
- Kolek V, Grygárková I, Kultán J, et al. Adjuvant chemotherapy uptake in patients with NSCLC after complete resection: single institution/single area experience. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016; 12(S1): s.335. P1.05–054.
- Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl. 18): Abstr. LBA7005.
- Tsao MS, Sakurada A, Ding K, et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(1): 139–147.
- Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2011; 6(3): 569–575.
- Wang, SY, Sun H, Ou W, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and adjuvant chemotherapy in resected advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: (suppl; abstr 7034).
- Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): A randomized double blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(34): 4007–4014.
- Wakelee H, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of E1505. *WCLC 2015 Denver*, Plen 04.03.
- Zhong WZ, Wan Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II–IIIA (N1–N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncology* 2018; 19(1): 139–148.
- Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3 positive non-small cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 822–835.
- Chaff JE, ahlberg SE, Gerber DE, et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL) the newest study in AL-CHEMIST platform. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl.) abstr. TPS8575.