

Разнообразие режимов комбинированной химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого

А.Ф. Маренич, В.А. Горбунова, Е.Г. Родникова, А.А. Феденко, А.А. Колесник

В течение длительного времени рак легкого остается лидирующей причиной смерти от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 1–1,2 млн новых случаев рака легкого. В России ежегодно от этого заболевания умирает около 60 тыс. человек. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 75–80 % от всего рака легкого.

Причиной высокой летальности остается поздняя выявляемость заболевания, а также рецидивы и метастазы, развивающиеся примерно у половины больных после операций даже при ранних стадиях опухолевого процесса. Для лечения таких больных ведущее значение приобретают консервативные методы лечения.

До внедрения в клиническую практику производных платины проводившиеся исследования не выявляли преимуществ химиотерапии по сравнению с адекватной симптоматической терапией у больных с неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным НМРЛ, а зачастую проведение химиотерапии приводило к ухудшению выживаемости и качеству жизни этих больных. Медиана выживаемости у больных с распространенным процессом составляла 4–5 месяцев, а однолетняя выживаемость – 10 % [1, 2]. Это служило основанием для отказа от проведения агрессивной противоопухолевой терапии в пользу активной симптоматической терапии. Проведение химиотерапии таким больным предусматривалось в основном в рамках научных исследовательских программ, изучавших новые режимы и схемы химиотерапии при НРМЛ III–IV стадий.

Еще каких-то лет 10 назад на научных симпозиумах и конференциях обсуждалась проблема – НМРЛ III–IV стадий: лечить или не лечить?

Появление цисплатина и карбоплатина, непосредственная эффективность которых при НМРЛ

составила около 20 %, открыло реальные возможности лечения больных с диссеминированным НМРЛ, обеспечив достоверное увеличение медианы выживаемости до 6,5 месяцев и однолетней выживаемости до 25 %.

Длительное время стандартным режимом при НМРЛ являлась комбинация цисплатин + этопозид (ЕР), которая была эффективна у 30 % больных, а медиана выживаемости колебалась от 25 до 33 недель.

В последние 10 лет появились противоопухолевые препараты нового поколения с уникальными механизмами действия и высокой эффективностью (около 30 %) при НМРЛ.

Это, в первую очередь, таксол, таксотер, гемцитабин, навельбин, иринотекан. Эти пять новых препаратов показали увеличение медианы выживаемости до 9 месяцев и однолетней выживаемости свыше 25 % при использовании в монорежиме. В комбинации с цисплатином они позволили увеличить однолетнюю выживаемость до 40–50 % [3].

Появление в арсенале химиотерапевтов целого спектра активных в монорежиме противоопухолевых препаратов, таких как таксол, таксотер, навельбин, гемцитабин, кампто, алипта и других, привело к возникновению лавинообразного интереса к проблеме химиотерапии НМРЛ, причем круг изучавшихся вопросов становился все шире.

В многочисленных работах оценены возможности применения новых препаратов, оценена их эффективность, переносимость и отдаленные результаты как в монорежиме, так и в комбинации с производными платины.

Таксол был одним из первых препаратов нового поколения, оказавшимся весьма эффективным при НМРЛ [4–9].

При изучении таксотера в монорежиме у ранее нелеченных больных НМРЛ была продемонстрирована его высокая эффективность – до 32 %. Таксотер в качестве препарата второй линии у больных, резистентных к платиносодержащим режимам химиотерапии, оказался эффективным у 17 % больных, что было весьма значительным, поскольку ранее ни один препарат в монорежиме не показал эффективности более 10 % во второй линии.

Сравнение навельбина в монорежиме и в комбинации с цисплатином у ослабленных больных продемонстрировало схожие результаты по эффективности и выживаемости, но с меньшими побочными эффектами. Это делает навельбин в монорежиме предпочтительным у ослабленных и престарелых больных, отягощенных сопутствующими заболеваниями [10].

Активность гемзара была изучена при НМРЛ в рандомизированных исследованиях [11, 12] в сравнении со стандартной комбинацией этопозид + цисплатин (ЕР) у ранее нелеченных больных с III–IV стадией НМРЛ. Было показано, что гемзар по своей противоопухолевой активности сравним со стандартным режимом ЕР, обладая при этом меньшей токсичностью.

Эффективность кампто в монорежиме у нелеченных больных НМРЛ III–IV стадий колебалась в пределах 11–36 % и медианой выживаемости до 42 недель [13, 14]. Лимитирующими побочными

Таблица 1. Двойные комбинации химиотерапии при НМРЛ IIIВ–IV стадий									
Показатели	ECOG 1594				SWOG		TAX 326		
	РТ	РГ	РД	СbТ	PV	СbТ	РД	PV	CbD
ОЗ, %	21	22	17	17	28	25	32	24	24
Медиана выживаемости, мес.	7,8	8,1	7,4	8,1	8,1	8,6	11,3	10,1	9,4
Однолетняя выживаемость, %	31	36	31	34	36	38	46	41	38
Двухлетняя выживаемость, %	10	13	11	11	16	15	21	14	18
Примечание: РТ – паклитаксел + цисплатин; РВ – винорельбин + цисплатин; РГ – гемцитабин + цисплатин; СbТ – паклитаксел + карбоплатин; РД – доцетаксел + цисплатин; CbD – доцетаксел + карбоплатин.									

Таблица 2. Результаты мета-анализа. Общая выживаемость		
Показатели	Гемцитабин + цисплатин	Не гемцитабин + цисплатин
Число больных	1861	2695
Медиана выживаемости	9,0	8,2
Доверительный интервал	0,9 (0,84–0,96), p < 0,001	–
Абсолютное улучшение	3,9п % (на первом году)	–

Таблица 3. Современные исследования по адъювантной химиотерапии у радикально оперированных больных НМРЛ				
Код	Страна проведения	Режим химиотерапии	Число больных	Вывод исследователей
INT 0115	США	EP × 4	462	Отрицательный
ALPI/TORTC	Италия/Европа	MVP × 3	1197	Отрицательный
NCI-C	Канада/США	V-P × 4	482	Положительный
IALT	Международное	Nav + P × 4	1867	Положительный
ANITA 01	Международное	Nav × 16	831	Остановлено
ANITA 02	Международное	Taxol + Carb × 4	195	Положительный
CALGB 9633	США	V-P × 4	504	Положительный

эффектами при применении кампто являются диарея и нейтропения, кроме того, отмечаются тошнота, рвота, холинэргический синдром и астения. Профиль токсичности делает кампто менее привлекательным по сравнению с другими препаратами нового поколения, но его значение в лечении НМРЛ еще до конца не оценено.

Активность алименты при НМРЛ оказалась сравнимой с эффективностью таких препаратов, как таксол, таксотер, навельбин, гемзар.

То, что новые цитостатики в монотерапии при НМРЛ оказались весьма эффективными, хорошо переносимыми и обладают различными механизмами действия, послужило причиной дальнейшего их изучения в различных режимах комбинированной химиотерапии, и в первую очередь в сочетании с производными платины, поскольку в предклинических исследованиях был доказан синергизм между производными платины и большинством препаратов нового поколения.

Изучение таких комбинаций, как таксол + цисплатин, таксол + карбоплатин, таксотер + цисплатин, таксотер + карбоплатин, навельбин + цисплатин, навельбин + карбоплатин, гемзар + карбоплатин, гемзар + цисплатин, при НМРЛ продемонстрировало их высокую активность. Полученные данные по общей эффективности и выживаемости были сопоставимы в разных исследованиях. Общий эффект колебался между 32 и 62 %, и медиана выживаемости составила 10–11 месяцев.

Сравнение эффективности новых платиносодержащих комбинаций с монотерапией цисплатином и стандартной схемой этопозид + цисплатин показало достоверное увеличение эффективности и выживаемости при использовании препаратов нового поколения [15–22], причем стали отмечаться полные регрессии опухоли.

В конце 1990-х гг. были проведены многочисленные исследования с целью уточнения преимуществ какой-либо из двухкомпонентных комбинаций с новыми препаратами (табл. 1) [23–24].

При анализе полученного материала исследователи пришли к выводу, что общая непосредственная эффективность и отдаленные результаты изучавшихся режимов оказались практически одинаковыми, однако медиана времени до прогрессирования была достоверно выше в группе с гемзаром.

Предпочтение при выборе режима лечения отдается схеме в зависимости от спектра токсичности и имеющихся противопоказаний к назначению препаратов, входящих в режим лечения. Наименьшей гематологической токсичностью обладает комбинация таксол + карбоплатин, меньшей нефро- и нейротоксичностью – комбинации с исполь-

зованием карбоплатина.

В последующем мета-анализ, сравнивавший режим гемцитабин + цисплатин с другими комбинациями, не содержащими гемцитабин, показал преимущество I группы в отношении медианы выживаемости (табл. 2).

Попытки повысить эффективность химиотерапии путем создания трех- и четырехкомпонентных режимов лечения приводили к неоправданно высокому уровню токсичности, и в настоящее время такие схемы широко не применяются.

Если в недавнем прошлом перед врачами стоял вопрос о целесообразности проведения активной химиотерапии у больных с местнораспространенным и диссеминированным НМРЛ, то с появлением эффективных режимов химиотерапии перед практическими врачами и исследователями встают новые вопросы:

- можно ли улучшить отдаленные результаты лечения после радикальных операций, применяя химиотерапию в адъювантном режиме;
- что дает предоперационная (неоадъювантная) химиотерапия при операбельном НМРЛ для отдаленных результатов, улучшения условий оперирования и частоты послеоперационных осложнений;
- возможно ли улучшение результатов лечения у больных с местнораспространенным НМРЛ при сочетании лучевой терапии и химиотерапии;
- можно ли помочь больным с первично рефрактерными опухолями или с развившейся вторичной резистентностью опухоли к препаратам первой линии химиотерапии?

Современные исследования по адъювантной химиотерапии дают разноречивые результаты (табл. 3).

Однако, анализируя результаты этих исследований, можно отметить, что имеются некоторые подгруппы больных, при которых адъювантная химиотерапия улучшает отдаленные результаты даже на ранних стадиях.

Так, лечение с навельбином в комбинации с цисплатином в качестве адъювантной химиотерапии увеличило одно-, двух-, пяти- и семилетнюю выживаемость во II и III стадиях. Адъювантная химиотерапия нуждается в дальнейшем изучении.

Особое место занимает неоадъювантная химиотерапия, которая в последнее время также активно изучается как при ранних IB–IIB стадиях, так и при местно-распространенном (IIIA и некоторые варианты IIIB стадии) раке легкого. В результате операции становятся возможными более чем у поло-

Таблица 4. ANITA (навельбин + цисплатин)			
Выживаемость		Динамическое наблюдение	Навельбин + цисплатин
Медиана выживаемости		43,8	65,8
1-летняя	+ 3,1 %	80,4 %	83,5 %
2-летняя	+ 5,1 %	62,8 %	67,9 %
5-летняя	+ 8,6 %	42,6 %	51,2 %
7-летняя	+ 8,4 %	36,8 %	45,2 %

Таблица 5. Нерезектабельная стадия III : гемцитабин + лучевая терапия (I и II фазы)			
Исследователь	Схема лечения	Гемцитабин, мг/м ² /нед	Эффективность, %
Scalliet, 1998	Одновременное химиолучевое (< 60 Gy)	1000	88
Price, 2000	Одновременное химиолучевое (60 Gy)	450	65
Trodella, 2002	Одновременное химиолучевое (50,4 Gy)	350	67
Athanasion, 1998	Одновременное химиолучевое (60 Gy)	300	59

Таблица 6. НМРЛ. Текущие исследования бевацизумаба						
Протокол	Фаза	Схема лечения	Стадия болезни	Критерии оценки	Кол-во больных	Исследователь
E 4599	II/III	Паклитаксел + карбоплатин ± бевацизумаб	IIIB–IV	OS, ORR, TTP, токсичность	842	Alan Sandler, MD
B017704	III	Низкая или высокая доза бевацизумаба + цисплатин/гемцитабин vs цисплатин/гемцитабин	IIIB–IV	OS, PFS, ORR, токсичность	830	–
UCCRC OSU-2001/C0114 NCI2655	II	Неадьювантно: бевацизумаб, паклитаксел, карбоплатин	IB, II, IIIA (операбельный НМРЛ)	CR, PR, CRp, резектабельность, токсичность	39	Ann M. Mauer, MD
Примечание: CR = полный эффект; CRp = частично полный эффект; ORR = общий ответ; OS = выживаемость, PFS = время до прогрессирования, PR = частичные эффект; TTP = VEGF = сосудистый эндотелиальный фактор роста.						

вины, а по некоторым данным, у 87–89 % больных. Химиолучевая терапия стала стандартным подходом к лечению больных НМРЛ с неоперабельной IIIB стадией.

Основными вопросами, которые изучаются в настоящее время, являются выбор оптимальной последовательности химиотерапии и лучевой терапии, оптимального режима химиотерапии и конкретных цитостатиков с учетом их радиосенсибилизирующих свойств.

В клиническом исследовании LAMP (Locally Advanced Multimodality Protocol) изучали три различных режима с таксолом:

1) таксол + карбоплатин (два цикла), затем лучевая терапия (ЛТ) в дозе 63 г. Медиана выживаемости – 12,5 месяца;

2) таксол + карбоплатин (два цикла), затем таксол + карбоплатин в еженедельном режиме + ЛТ в течение 7 недель, 63 г. Медиана выживаемости – 11 месяцев;

3) таксол + карбоплатин + ЛТ в течение 7 недель, 63 г, затем таксол + карбоплатин (два цикла). Медиана выживаемости – 16,1 месяца.

Наилучший терапевтический эффект был получен в третьей группе. Лечение оказалось хорошо переносимым. Несмотря на частые эзофагиты, 67 % больных закончили химиолучевую терапию и 75 % – консолидирующую химиотерапию.

В качестве новых препаратов в программах химиолучевого лечения интенсивно изучается: гемцитабин, являющийся сильным радиосенсибилизатором с коэффициентом улучшения 1,8–3,0 и продолжительностью радиосенсибилизирующего действия 48 часов, и новый мультитаргетный антифолат алимта. Эффективность одновременной химиолучевой терапии, включающей гемзар, составляет 59–88 % (табл. 5).

Таким образом, сочетанная химиолучевая терапия стала стандартным методом лечения больных с неоперабельной III стадией НМРЛ и для больных с любой стадией, которые не могут быть оперированы по медицинским показаниям. Тактика лечения может меняться в зависимости от индивидуальных особенностей и общего состояния больных.

На сегодняшний день весьма перспективными становятся лекарственные препараты, созданные на основании современных углубленных знаний о биологии опухолевого роста и последних достижений в области молекулярной биологии.

Уникальным направлением лекарственного ле-

чения являются таргетные или молекулярно-нацеленные препараты. Они действуют на свою собственную мишень, экспрессия которой тем или иным образом влияет на опухолевый рост. Они отличаются от классических цитостатиков не только по механизму действия, но и по токсичности. Многие из них направлены на стабилизацию опухолевого процесса, переводя его в хроническое течение, и поэтому они должны быть использованы на более ранних этапах лечения, когда еще нет повреждения мишеней другими агентами, и на ранних стадиях болезни. Это предопределяет и изменение методики оценки их действия. В связи с этим меняется последовательность фаз их клинического изучения. Так, антиангиогенные препараты начали одновременно изучаться и в разных дозовых режимах, и в комбинации со стандартной химиотерапией. Так, бевацизумаб (авастин) изучается одновременно при НМРЛ в режимах неадьювантной химиотерапии при операбельном процессе и при диссеминированном НМРЛ (табл. 6).

Клинические исследования ингибиторов тирозинкиназы EGFR (гефитиниб и эрлотиниб) в комбинации с цитостатиками не продемонстрировали преимуществ новых режимов. Однако последующее изучение каждого из этих препаратов в монотерапии выявило их преимущество по сравнению с плацебо. Так, для ирессы достоверное увеличение выживаемости было только в группе некурящих (табл. 7).

Тарцева продемонстрировала наиболее значимую эффективность у некурящих женщин с аденокарциномой (табл. 8), хотя была эффективна в общей группе (табл. 9).

На основании результатов проведенных исследований иресса и тарцева были одобрены и разрешены к применению в качестве монотерапии у больных НМРЛ IIIB–IV стадий, резистентных к стандартной химиотерапии первой – второй линий.

Большое число исследуемых в последние годы таргетных препаратов требует специальных методов их клинического изучения, пересмотра критериев оценки противоопухолевого эффекта, определения наличия и активности основной мишени опухолевого роста, экспериментального обоснования комбинации таргетных и цитостатических препаратов, использования таргетных препаратов на более ранних этапах лечения болезней.

Таким образом, за последние десятилетия появился ряд химиопрепаратов (таксол, таксотер, на-

Таблица 7. Ключевые исследования ингибиторов тирозинкиназы EGFR. Монотерапия во второй-третьей линиях терапии				
Препарат	Тип исследования	Название исследования	Дизайн исследования	Основное заключение
Иресса	Фаза II вторая-четвертая линии	IDEAL 1 вторая-третья линии	Иресса в двух дозах	Иресса показала некоторое преимущество во второй-четвертой линиях терапии
		IDEAL 2 третья-четвертая линии	Иресса в двух дозах	
	Фаза II вторая-третья линии	ISEL	Иресса vs плацебо	Иресса показала преимущество в выживаемости для определенных групп больных
Тарцева	Фаза III вторая-третья линии	BR.21	Тарцева vs плацебо	Тарцева показала преимущество в выживаемости для определенных групп больных

Таблица 8. Эрлотиниб vs плацебо (n = 638). Наиболее значимые прогностические факторы эффективности				
Показатели			больные в группе эрлотиниба, % (n = 427)	p
Пол	Женщины	146	14,4	0,006
	Мужчины	281	6,1	
Гистологический вариант	Аденокарцинома	209	13,9	< 0,001
	Прочие	218	4,1	
Этническая группа	Азиатская	53	18,9	0,02
	Прочие	374	7,5	
Курильщики	Да	311	3,8	< 0,001
	Нет	93	24,7	
	Неизвестно	23	13,0	

вельбин, гемзар, иринотекан, алипта), применение которых наряду с производными платины при неоперабельном НМРЛ позволило отнести эту форму рака к опухолям, чувствительным к химиотерапии (ХТ).

В настоящее время стандартной первой линией при НМРЛ III–IV стадии являются следующие комбинации:

- паклитаксел + карбоплатин;
- паклитаксел + цисплатин;
- доцетаксел + цисплатин;
- винорельбин + цисплатин;
- гемцитабин + цисплатин.

Применение этих режимов позволяет получить общий эффект у 40–60 % больных при однолетней выживаемости 31–50 % больных. В ряде исследований было показано, что использование современных режимов ХТ позволяет увеличить выживаемость у больных и улучшить качество жизни.

На основании проведенных многочисленных исследований не показано достоверного преимущества какой-либо одной из приведенных схем ХТ по непосредственной эффективности. Имеются некоторые данные по улучшению отдаленных результатов при использовании гемзара в комбинации с производными платины. Предпочтение того или иного режима лечения определяется спектром токсичности, переносимости и общим состоянием больного. Для больных, которые не могут переносить цисплатин, использование неплатиновых комбинаций, содержащих гемзар, с каким-либо из таксанов или навельбином вполне эквивалентно.

При развившейся лекарственной устойчивости на первой линии ХТ или при первичной резистентности опухоли возможна попытка проведения второй линии ХТ с использованием препаратов нового поколения. Использование комбинированной ХТ в сочетании с оперативным лечением или лучевой терапией позволило улучшить отдаленные результаты лечения определенных категорий больных.

Благодаря развитию фундаментальных наук идентифицировано несколько новых терапевтических мишеней для потенциального воздействия на них с целью добиться контроля над химиорезистентными формами опухоли, усилить эффективность химиотерапии. Исследования по изучению возможностей влияния на эти мишени с использованием генной терапии опухолей, моноклональных антител, ингибиторов тирозинкиназы и других идут широким фронтом.

Возможно, результаты этих исследований в ближайшие годы смогут кардинально изменить наши представления о лечении неоперабельных форм НМРЛ.

Таблица 9. Эрлотиниб vs плацебо. Общая и однолетняя выживаемость				
Показатели	Эрлотиниб (n = 488)	Плацебо (n = 243)	HR	p
Выживаемость без прогрессирования, мес.	2,2	1,8	0,61	< 0,001
Общая выживаемость, мес.	6,7	4,7	0,71	< 0,001
1-летняя выживаемость, %	31	22	–	–

Литература

1. Bunn P.A., Vokes E.E., Langer S.J., et al. An update n North American Randomized Studies in NSCLC. Sem. Oncol., 1998.
2. Carney D.N., New agent in the management of Adv. NSCLC. Sem. Oncol. 1998.
3. Bunn P.A., Kelly K. New combination in the trestment of lung cancer: a time for optimism. Chest 2000.
4. Ranson M., Anderson H., Jayson G. et al. Single center phase II trail of paclitaxel (Taxol) administered as a 3 hour infusion in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) // Lung Center., 1997.
5. Murphy W.K., Fossella F.V., Winn R.J. et al. Phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non small cell lung cancer. JNCI, 1993.
6. Sekine I., Nishiwaki Y., Watanabe K. et al. Phase II study of 3 hour infusion of paclitaxel in previously untreated non small cell lung cancer // Clin Cancer Res., 1996.
7. Tan V., Hen-era C., Einzig Al. et al. Taxol is active as a 3 hour or 24 hour infusion in non-small cell lung cancer (NSCLC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995.
8. Hainsworth J.D., Raefsky E.L., Greco F.A. Paclitaxel administered by a 1 hour infusion a phase I/II trail comparing two schedules // Cancer J. Sci. Am., 1995.
9. Eisenhauer E.A., ten Bokkel-Huinink W.W., Swenerton K.D. et al. Euro-pean-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer high-dose versus low-dose and long versus short infusion // J. Clin. Oncol., 1994.
10. le Chevalier T., Brisgand D., Soria JC. et al. long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindezine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer // The Oncologist 2001.
11. Perng R.P., Chen Y.M., Ming-lin J. et al. Gemcitabine vs combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable NSCLC in a phase II randomized study // J. Clin.Oncol., 1997.
12. Manegold C., Bergman B., Chemaissaini A et al. Single-agent gemc-itabine vs cisplatin-etoposide: results of a randomized phase III study in locally advanced NSCLC // Ann. Oncol., 1997.
13. Douillard J.Y., Jbrahim M., Riviere A.et.al. Phase II study of CPT-11 in NSCLC // Proc ASCO 1995.
14. Depierre A., Lemarie F., Quoix E. et.al. Phase II study whith CPT-11 in NSCLC // Bull. Cancer 1994.
15. Gatzemeier U., Von Pavel J., Gottfreid M. et al. Phase III comparative study high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced NSCLC. Proc. ASCO 1998, v. 17, p. 454 a (Abs.1748).
16. Data on file, Bristol-Meyers Squibb Company.
17. Wozniak A.J., Growely J.J., Balcerzak S.P. et al. Randomized phase II trail of cisplatin (CDDP) vs CDDP plus navelbine in treatment of advanced NSCLC // Proc ASCO 1998.
18. Sandler A., Ettinger J.S. Phase III cisplatin with or without gemcitabine in patients with advanced NSCLC // Oncologist 1999.
19. Berardi R., Porfiri E., Massidda B. et al. Gemcitabine and cisplatin vs gemcitabine alone in stage IV NSCLC. Phase III study. ASCO 2001.
20. Cardenal F., Lopez-Cabrerizo M.P., Anton A. et al. Randomized phase III study of gemcitabine cisplatin vs etoposid – cisplatin in the treatment of local-ly advanced of metastatic NSCLC // J. Clin. Oncol., 1997.
21. Masuda N. Fukuoka M., Fujita A. et al. A phase II trail of combination of CPT-11 and cisplatin advanced non-small cell lung cancer. CPT-11 Lung cancer study group br. // J. Cancer 1998.
22. Postmus P.E., Green M.R. Overview of MTA in the treatment of NSCLC. Sem.Oncol. 1999.
23. Rodriguez J., Pawel J., pluzanska A. et al. A multicenter, randomized phase III study of docetaxel + cisplatin(DC) and docetaxel + carboplatin (DCB) vs vinorelbine + cisplatin(VC) in chemotherapy-na ve patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer.Proc ASCO 2001.
24. Schiller J.H. Harrington D. et al. A randomized phase II trail of four chemotherapy regimens in advanced NSCLC. ASCO 2000.