

Adjuvante chemotherapie bij het compleet geresecteerde niet-kleincellig longcarcinoom

Adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer

Auteurs E.F. Smit en N. van Zandwijk

Trefwoorden adjuvante chemotherapie, complete resectie, niet-kleincellig longcarcinoom

Key words adjuvant chemotherapy, complete resection, non-small cell lung cancer

Samenvatting

De vijfjaarsoverleving van patiënten na een complete resectie van het niet-kleincellig longcarcinoom met een pathologisch stadium IB-IIIa, bedraagt in Nederland 26-65%. In de afgelopen vier jaar zijn de resultaten van vijf fase-III-onderzoeken bekend geworden, waarbij patiënten na een complete resectie gerandomiseerd werden tussen observatie alleen of adjuvante chemotherapie met cisplatina bevattende chemotherapie. De resultaten van vier van de vijf gerapporteerde studies laten na vijf jaar een overlevingsvoordeel zien, variërend van vier tot vijftien procent. Deze resultaten werden behaald ten koste van acceptabele toxiciteit. Geconcludeerd wordt dat voor patiënten met een goede performancestatus (ECOG-PS 0-1), een niet-kleincellig longcarcinoom met een pathologisch stadium II-IIIa en beperkte comorbiditeit, drie tot vier kuren adjuvante cisplatina bevattende chemotherapie (tweemiddelencombinaties) tot de standaardbehandeling behoort. Voor de overige patiënten die een complete resectie van een niet-kleincellig longcarcinoom

ondergingen, behalve voor patiënten met een stadium-IA-carcinoom, dient het besluit om adjuvante chemotherapie voor te schrijven, gebaseerd te zijn op een individuele afweging.

(Ned Tijdschr Oncol 2006;3:3-8)

Summary

Five year survival rates after complete resection of non-small cell lung cancer are less than satisfactory. The results of five phase III trials have been published in the last four years. Here, the results of recently completed randomized phase III trials for adjuvant chemotherapy in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer are discussed. It is concluded that for patients with non-small cell lung cancer in pathological stage II-IIIa, adjuvant chemotherapy consisting of three to four cycles of a modern cisplatin doublet is the standard of treatment. For all other patients with a completely resected non-small cell lung cancer, except those with a stage IA carcinoma, adjuvant chemotherapy should be considered on a case by case basis.

Inleiding

Het niet-kleincellig longcarcinoom ('non-small cell lung carcinoma': NSCLC) wordt traditioneel ingedeeld in vier stadia volgens de zogenoemde Mountain-classificatie. Tot de resectabele stadia worden de stadia I en II gerekend en in instituten met een sterke chi-

rurgische traditie ook het zogenoemde resectabele stadium IIIa. Tot voor kort was chirurgie de enige behandelingsmodaliteit waarbij curatie in het vooruitzicht gesteld kon worden. De vijfjaarsoverleving van patiënten die een operatie ondergaan, is echter verre van optimaal: volgens recente gegevens van het

Tabel 1. Karakteristieken van recente fase-III-studies: adjuvante chemotherapie versus observatie.

	Aantal patiënten	Chemo-therapie	Verskil 5-jaars-overleving (%)	HR	95% BI	P-waarde
ALPI-EORTC	1.209	MVP	+3	0,96	0,81–1,13	0,589
IALT	1.867	VincaP of EP	+4	0,86	0,76–0,98	<0,03
ANITA	840	VbP	+8	0,79	0,66–0,95	0,013
NCIC-CTG	482	VbP	+15	0,70	0,52–0,92	0,012
CALGB	344	PacCb	+12 (4-jaarsoverleving)	0,62	0,41–0,95	0,028

MVP=mitomycine-C, vindesine en cisplatina; VincaP=vinorelbine, vindesine, vinblastine en cisplatina; VbP=vinorelbine, cisplatina; EP=etoposide en cisplatina; PacCb=paclitaxel en carboplatine.

Integraal Kanker Centrum Amsterdam over de periode 1988-2001 bedraagt deze voor stadium I (T1-2N0) 65%, voor stadium II (T1-2N1 en T3N0) 43% en voor stadium IIIA (T1-3N2) 26%.¹ De meerderheid van de patiënten (tot 60%) overlijdt aan de gevolgen van afstandsmetastasen. Locoregionale recidieven komen slechts bij een minderheid van de patiënten voor. Naast insufficiënte staging, lijkt micrometastatische ziekte reeds aanwezig ten tijde van de diagnose verantwoordelijk te zijn voor deze situatie.²⁻⁶ Het toedienen van adjuvante chemotherapie om micrometastatische ziekte te bestrijden, is een logische stap. Ruim twintig jaar klinisch onderzoek heeft pas in 2005 tot een eenduidige conclusie geleid: adjuvante cisplatina bevattende chemotherapie is de standaard van behandeling voor geselecteerde patiënten met een compleet geresecteerd NSCLC.

Adjuvante chemotherapie: gegevens uit vergelijkend onderzoek

De eerste aanwijzing voor een mogelijk positief effect van adjuvante chemotherapie komt uit de in 1995 gepubliceerde meta-analyse van de Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group.⁷ Uit gegevens van 8 studies, waarbij in totaal meer dan 1.300 patiënten na operatie werden gerandomiseerd tussen observatie en cisplatina bevattende chemotherapie, werd berekend dat chemotherapie een overlevingsvoordeel van 3% na 2 jaar (95% BI -0,5-+7) en 5% na 5 jaar (95% BI -1-+10) had bewerkstelligd. Deze gegevens hebben geleid tot de volgende serie gerandomiseerde studies, waarvan de resultaten nu bekend zijn (zie *Tabel 1*). Hier is Japans onderzoek met een overlevingsvoordeel voor patiënten die postoperatief met

uracil/tegafur (UFT) behandeld werden, buiten beschouwing gelaten. De lezer wordt verwezen naar een recent overzichtsartikel over dit onderwerp.⁸

Uit *Tabel 1* komt een trans-Atlantisch verschil naar voren: terwijl de Europese studies eenzelfde resultaat laten zien als de meta-analyse uit 1995, wordt in Noord-Amerikaans onderzoek een groter overlevingsvoordeel gevonden voor patiënten die postoperatief chemotherapie toegediend kregen. De ALPI-EORTC-studie, waarbij 1.209 patiënten met een stadium-IB/IIIA-NSCLC werden gerandomiseerd tussen observatie en postoperatieve chemotherapie (mitomycine-C, vinblastine en cisplatina: MVP), liet na een mediane follow-up van 64,5 maand een niet-significant overlevingsvoordeel zien voor de patiënten die behandeld zijn met MVP (55 versus 48 maanden; HR voor overlijden 0,96; 95% BI 0,81–1,13; p=0,589).⁹

In de voornamelijk Franse IALT-studie werden 1.867 patiënten met een stadium-IB/IIIA-NSCLC geïncludeerd en gerandomiseerd tussen observatie en postoperatief cisplatina bevattende zogenaamde doubletten. Het tweede cytostaticum was vindesine, vinblastine, vinorelbine of etoposide naar keuze.¹⁰ Na een mediane follow-up van 56 maanden bleek een significant overlevingsvoordeel (p<0,03) voor de adjuvante groep: de HR voor overlijden was 0,86 (95% BI 0,76-0,98) en de 5-jaarsoverleving 44,5 versus 40,5%.

De IALT-data zijn recentelijk bevestigd door een tweede Franse studie met het acroniem ANITA.¹¹ Hier werden tussen 1994 en 2000 840 patiënten met een stadium-IB/IIIA-NSCLC gerandomiseerd tussen observatie en een postoperatieve behandeling met 4 kuren cisplatina 100 mg/m² (dag 1) en vinorelbine 30 mg/m² (dag 1, 8, 15 en 21). De mediane

leeftijd van de patiënten uit de ANITA-studie bedroeg 59 jaar (de oudste patiënt was 75 jaar). In tegenstelling tot de Noord-Amerikaanse studies die hieronder besproken worden, bestond de patiëntenpopulatie voornamelijk uit mannen (85%) met een planocellulair carcinoom, met andere woorden met veel overeenkomsten met de Nederlandse populatie met een resectabel NSCLC. Het protocol liet postoperatieve radiotherapie vrij en werd bij 20% van de met adjuvante chemotherapie behandelde patiënten en bij eenderde van de controlegroep toegediend. Na een mediane follow-up van 70 maanden is de HR om te overlijden 0,79 (95% BI 0,66-0,95) en de 5-jaars-overleving 42,6 versus 51,2% ($p=0,013$). In een subgroepanalyse leken patiënten met een stadium-IB-NSCLC, vastgesteld met pathologische classificatie (pTNM), geen voordeel van de adjuvante behandeling te hebben. Het grootste voordeel bleek behaald te worden bij patiënten met een stadium-II-NSCLC (mediane overleving 36 versus 65 maanden).

Het is echter de studie uitgevoerd door de 'Clinical Trials Group' van de 'National Cancer Institute of Canada' (NCIC-CTG) die heeft gezorgd voor het einde van het debat over adjuvante chemotherapie bij het NSCLC.¹² In dit onderzoek werden tussen 1994 en 2001 482 patiënten na een complete resectie gerandomiseerd tussen observatie en adjuvante chemotherapie. Stratificatie vond plaats voor lymfeklierbetrokkenheid (N0 versus N1) en aan- of afwezigheid van een K-RAS-mutatie. Het adjuvantechemotherapieregime bestond uit 4 kuren vinorelbine 25 mg/m² (dag 1, 8, 15 en 21) en cisplatina 50 mg/m² (dag 1 en 8), elke 4 weken. Voor de interpretatie van de resultaten was het van belang dat de patiënten scherp geselecteerd werden: alleen patiënten met een goede performancestatus (ECOG-PS 0 en 1), weinig comorbiditeit en een pTNM-stadium-IB (T2N0) of -II (T1-2N1)-NSCLC werden gerandomiseerd. Patiënten met een pT3N0-NSCLC en degenen met hilaire lymfekliermetastasering (Naruke 10) werden uitgesloten van deelname. Bovendien was er geen plaats voor postoperatieve radiotherapie in dit onderzoek. De mediane leeftijd van de studiepopulatie bedroeg 61 jaar (de oudste patiënt was 81 jaar), 35% was van het vrouwelijke geslacht, 53% van de patiënten had een adenocarcinoom met in ongeveer een kwart een K-RAS-mutatie. De verdeling over de stadia was T2N0: 45%, T2N1: 40% en T1N1: 15%. Wanneer adjuvante chemotherapie wordt toegediend aan een dergelijke populatie, blijkt er een aanzienlijke overlevingswinst behaald te kunnen worden: na een mediane follow-up van meer dan 5 jaar was de HR

voor overlijden 0,69, de mediane overleving 94 versus 73 maanden ($p=0,11$) en de 5-jaarsoverleving 54% versus 69%, dit alles in het voordeel van de patiënten die behandeld waren met adjuvante chemotherapie. In een subgroepanalyse bleken patiënten met een stadium-IB-NSCLC en patiënten bij wie een K-RAS-mutatie in het resectiemateriaal was vastgesteld geen overlevingsvoordeel te hebben bij adjuvante chemotherapie. De waarneming dat patiënten met een pTNM-stadium-IB-NSCLC geen voordeel hadden van adjuvante behandeling zoals gedaan in de NCIC-CTG- en de ANITA-studies, wordt tegengesproken door de resultaten van het onderzoek uitgevoerd door de CALGB.¹³ In deze studie werden tussen 1996 en 2003 344 patiënten met een stadium-IB-NSCLC gerandomiseerd tussen observatie en behandeling met 4 kuren paclitaxel 200 mg/m² en carboplatine AUC 6 (beide op dag 1, elke 3 weken). Net als in de NCIC-studie, werd aan geen van de patiënten postoperatieve radiotherapie gegeven. De studie werd na een interimanalyse gesloten, nog voordat de geplande 500 patiënten waren geïncludeerd. Overigens werd deze interimanalyse uitgevoerd vanwege matige 'accrual' van deze studie. De resultaten zijn tot op heden alleen in abstractvorm verschenen: de mediane leeftijd van de gerandomiseerde patiënten bedroeg 61 jaar (de oudste patiënt was 79 jaar), allen ECOG-PS 1 en 36% was van het vrouwelijke geslacht. Na een mediane follow-up van 34 maanden bleek een significant overlevingsvoordeel voor patiënten die behandeld zijn met adjuvante chemotherapie: de HR voor overlijden (alle oorzaken) was 0,62 ($p=0,028$), de longkanker-specifieke mortaliteit daalde na 4 jaar met 11% van 26 naar 15%. De 4-jaarsoverleving was 71% in de met chemotherapie behandelde groep vergeleken met 59% van de patiënten die alleen geobserveerd werden.

Toxiciteit van adjuvante chemotherapie na complete resectie van het NSCLC

Het toedienen van adjuvante cisplatina bevattende chemotherapie aan patiënten die recentelijk een thoracotomie en longresectie hebben ondergaan, blijkt niet eenvoudig. Uit de onderzoeken die vóór 1992 zijn uitgevoerd, werd al duidelijk dat compliantie aan dergelijke chemotherapie relatief laag is; minder dan de helft van de patiënten bleek de protocollaire voorgeschreven chemotherapie daadwerkelijk toegediend te kunnen krijgen. Dit was het gevolg van de toxiciteit die samenhangt met de behandeling. Juist dit laatste punt heeft veel behandelaars ervan weerhouden om, ondanks het reeds in de jaren

negentig gevonden overlevingsverschil, adjuvante chemotherapie routinematig toe te passen.

In de recentere, hierboven beschreven studies blijkt de verdraagzaamheid van de chemotherapie ook nog steeds een probleem. In de ALPI-EORTC-studie bleek slechts 69% van de patiënten de drie voorgeschreven kuren met MVP te tolereren. De helft van deze patiënten had reeds een dosisreductie gekregen en bij 28% van de patiënten bleek er sprake van graad-3- of -4-neutropenie. Daarnaast waren er drie aan de chemotherapie gerelateerde doden geteld.⁹ In de IALT-studie kreeg een belangrijk deel van de patiënten minder dan de voorgeschreven dosis cisplatina toegediend. In de helft van de gevallen was toxiciteit de voornaamste reden voor dosisaanpassing. In dit onderzoek waren er in de experimentele arm zeven (0,8%) doden als gevolg van de toxiciteit te betreuren. Dit is een fors cijfer in aanmerking genomen dat deze patiënten zonder adjuvante chemotherapie mogelijk al gecureerd waren.¹⁰ Eén van de redenen waarom de recente adjuvante studies een meer positief resultaat laten zien, althans volgens de meeste auteurs, is dat moderne cisplatinadoubletten beter te tolereren zijn in de postoperatieve periode. Deze bewering wordt niet volledig gesteund door de cijfers uit de ANITA-studie.¹¹ Hier bleek de relatieve dosisintensiteit van vinorelbine 58,6% en van cisplatina 88,9%. Andere parameters van compliance zijn van deze studie niet bekend. Graad-3- en -4-toxiciteit, voornamelijk neutropenie, kwam voor bij 85% van de patiënten, febriele neutropenie bij 12,5%. Zeven patiënten overleden ten gevolge van de behandeling (1,7%).

De NCIC-CTG-studie, die dezelfde chemotherapie bestudeerde, laat vrijwel identieke cijfers zien: 88% neutropenie, 7% febriele neutropenie, 2% toxische doden. Minder dan de helft (48%) van de in de chemotherapiearm gerandomiseerde patiënten kon de per protocol voorgeschreven behandeling afmaken: 58% kreeg drie kuren toegediend. Vooral patiënten die een pneumonectomie ondergingen, stopten de behandeling eerder vanwege bijwerkingen.¹² In dit onderzoek is de kwaliteit van leven formeel geëvalueerd met behulp van de EORTC-kwaliteit-van-leven-vragenlijst. Niet onverwacht was de kwaliteit van leven tijdens de behandeling met chemotherapie slechter in de experimentele arm, na zes maanden was er echter alleen een klinisch relevant en statistisch significant verschil met betrekking tot paresthesie en gehoorsverlies ten nadele van de chemotherapiearm.¹⁴ Carboplatin-paclitaxel blijkt goed te verdragen in de adjuvante setting. In de CALGB-studie kon aan 85% van de patiënten de voorgeschreven chemotherapie

toegediend worden, bij 33% bleek dosisreductie aangewezen, voornamelijk als gevolg van hematologische toxiciteit. In deze studie waren er geen doden door toxiciteit.

Adjuvante chemotherapie de standaard van behandeling voor alle patiënten met compleet geresecteerd NSCLC?

Nu het op basis van de hierboven vermelde studies duidelijk is dat adjuvante chemotherapie de overleving na een complete resectie van een NSCLC verbetert, doet zich de vraag voor of dit in de dagelijkse praktijk voor ongeselecteerde patiënten de standaard van behandeling is. Allereerst dient bedacht te worden dat als gevolg van deze studies eisen gesteld moeten worden aan de pre- en postoperatieve (chirurgische én pathologische) staging. Vooral het nauwkeurig vaststellen van de betrokkenheid van (mediastinale) lymfeklieren bij de ziekte, bij voorkeur ook met mediastinale lymfeklierdissectie, is van belang om tot een verantwoorde selectie van patiënten te komen. In veel Nederlandse instituten is het verrichten van mediastinale dissectie of uitgebreide sampling (nog) geen standaardprocedure bij longresecties. Naar onze mening is hier een aanpassing van de Nederlandse longchirurgische praktijk aangewezen.

De situatie rondom het pTNM-stadium-IB-NSCLC is onduidelijk. Met uitzondering van de CALGB-studie, die nog niet als volledige publicatie is verschenen, bleek er voor deze categorie patiënten in de andere vier recente studies geen voordeel van adjuvante chemotherapie aangetoond te kunnen worden. Een bevestiging van de CALGB-bevindingen zou nog kunnen komen uit Japanse onderzoek waarin een overlevingsvoordeel werd gevonden voor patiënten met een stadium-I-NSCLC die met adjuvant UFT behandeld werden. Het is echter zeer de vraag of deze resultaten, gezien de (farmaco)genetische verschillen tussen de Japanse populatie en de onze, op de Nederlandse situatie van toepassing kunnen zijn.¹⁵ Anderzijds is er natuurlijk wel een verschil in prognose tussen een tumor met een grootte van net meer dan 3 cm en van 6 cm (beide T2). Dit zou aanleiding kunnen zijn voor een individueel aangepast behandelingsplan.

Over de standaard van behandeling met betrekking tot adjuvante chemotherapie voor patiënten met een stadium-II-NSCLC, is de discussie gesloten. Hetzelfde geldt ook voor patiënten waarbij een complete resectie verricht is van een stadium-IIIA (minimaal N2)-NSCLC. Toch blijven er vragen over: hoeveel comorbiditeit is acceptabel, is er een bovenste leeftijds-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Er dient nauwkeurige chirurgische (cTNM) en pathologische (pTNM) staging bij patiënten met een resectabel niet-kleincellig longcarcinoom ('non-small cell lung carcinoma': NSCLC) plaats te vinden.
2. Adjuvante cisplatinadoublet bevattende chemotherapie verbetert de vijfjaarsoverleving van patiënten met een pTNM-stadium-II/IIIA-NSCLC.
3. Bij een pTNM-stadium-IB-NSCLC zijn de uitkomsten van fase-III-studies niet eenduidig.
4. Methoden voor een betere selectie van patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante behandeling, moeten in prospectief gerandomiseerd onderzoek onderzocht worden.

grens, wat te doen bij incompleet gestageerde patiënten? Voor situaties waar deze vragen aan de orde zijn, zijn ook individuele benaderingen op hun plaats.

Vanuit klinisch wetenschappelijk oogpunt bezien, zijn er ook nog voldoende vragen welke idealiter met gerandomiseerd onderzoek beantwoord moeten worden. Allereerst: hoeveel chemotherapie is genoeg? In de positieve studies was het mediane aantal kuren dat daadwerkelijk werd toegediend drie. Met minder cisplatin bevattende chemotherapie, bijvoorbeeld gevolgd door single-agentbehandeling, is mogelijk eenzelfde resultaat ten koste van minder toxiciteit te behalen. Het is ook nog geen uitgemaakte zaak dat preoperatieve chemotherapie, die over het algemeen beter getolereerd wordt en een in-vivoschatting mogelijk maakt van antitumoractiviteit, inferieur is aan adjuvante chemotherapie. Lopend Zuid-Europees onderzoek zal hopelijk een antwoord op deze belangrijke vraag geven. Welke chemotherapie is het meest (kosten)effectief in de adjuvante setting? De combinatie cisplatin-vinorelbine is het meest bestudeerd, maar is niet vergeleken met andere combinaties van chemotherapie. Gegeven de resultaten van de IALT-studie en de ervaring met het gemetastaseerde NSCLC, is de a-priorikans gering dat de in Nederland tot nu toe meer gangbare cisplatinadoubletten een ander therapeutisch resultaat opleveren. Is het mogelijk om patiënten te selecteren op basis van biologische kenmerken van de operatief verwijderde tumor? Een eerste aanzet tot beantwoording van deze vraag is gegeven in de NCIC-CTG-studie: K-RAS mutaties lijken een negatieve prognostische factor voor een behandeling met adjuvante chemotherapie. Het is niet uitgesloten dat in de toekomst

genexpressieprofielen behulpzaam kunnen zijn bij de keuze van groepen patiënten die de meeste baat bij een adjuvante behandeling hebben. Optimistische auteurs stellen dat individuele keuzen voor adjuvante chemotherapie op deze manier gemaakt zouden kunnen worden.

Conclusie

Gerandomiseerd klinisch onderzoek naar de effectiviteit van adjuvante chemotherapie bij geselecteerde patiënten met een compleet geresecteerd NSCLC stadium II-IIIa en mogelijk IB, heeft aangetoond dat het de overleving verbetert, zowel statistisch significant als in klinisch relevante mate. Voor patiënten met een goede performancestatus (ECOG-PS 0-1) en weinig comorbiditeit met een pTNM-stadium-II/IIIa-NSCLC behoort drie tot vier kuren adjuvante chemotherapie met een cisplatin bevattende (tweemiddelen) combinatie tot de standaard van behandeling. Voor de overige patiënten die een complete resectie van een NSCLC ondergingen, behalve voor patiënten met een stadium-IA-NSCLC, dient het besluit om adjuvante platina bevattende chemotherapie voor te schrijven, gebaseerd te zijn op een individuele afweging.

Referenties

1. O. Visser. *Persoonlijke communicatie.*
2. Passlick B, Kubuschok B, Izbicki JR, Thetter O, Pantel K. *Isolated tumor cells in bone marrow predict reduced survival in node negative non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1999;68:2053-8.*
3. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, Angstwurm M, Haussinger K,

- Thetter O, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996;347:649-53.
4. Kubuschok B, Passlick B, Izbicki JR, Thetter O, Pantel K. Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:19-24.
5. Yasumoto K, Osaki T, Watanabe Y, Kato H, Yoshimura T. Prognostic value of cytokeratin-positive cells in the bone marrow and lymph nodes of patients with resected non-small cell lung cancer: a multicentre prospective study. *Ann Thorac Surg* 2003;76:194-201.
6. Vollmer RT, Herndon JE 2nd, D'Cunha J, Abraham NZ, Solberg J, Fatourechhi M, et al. Immunohistochemical detection of occult lymph node metastases: anatomical pathology results from Cancer and Leukemia Group B Trial 9761. *Clin Cancer Res* 2003;9:5630-5.
7. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.
8. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;23:3270-8.
9. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano L, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
10. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *New Eng J Med* 2004;350:351-60.
11. Douillard J-Y, Rossel R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. Phase III adjuvant cisplatin and vinorelbine versus observation in completely resected (stage I-IIIa) non-small cell lung cancer patients: final results after 70 months follow up. *J Clin Oncol* 2005;23 Suppl 16:624 (abstract).
12. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected non-small cell lung cancer. *New Eng J Med* 2005;352:2589-97.
13. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel plus carboplatin following resection of stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22 Suppl 14:621 (abstract).
14. Shepherd FA, Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Butts C, et al. NCIC CTG BR10 phase III randomised trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB-II non-small cell lung cancer. *Proc Eur Soc Med Oncol* 2004 (abstract).
15. Pisters K.M.W. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *The smoke clears. New Eng J Med* 2005;352:2640-2.

Ontvangen 14 oktober 2005, geaccepteerd 8 november 2005.

Correspondentieadres

Prof. dr. E.F. Smit, longarts

VU medisch centrum
Afdeling Longziekten
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam.
Tel.: 020 444 47 82
E-mail: ef.smit@vumc.nl

Dr. N. van Zandwijk, longarts

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek
Ziekenhuis
Afdeling Thoraxoncologie
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.