

Chemoterapia karcinómu pľúc – čo nového v roku 2009?

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Výučbová základňa SZU, Nitra

Počas roku 2009 boli publikované výsledky viacerých klinických štúdií zameraných na chemoterapiu karcinómu pľúc. Niektoré z nich menia aktuálne štandardy liečby alebo naznačujú ich zmenu v krátkej budúcnosti. Najvýznamnejšie sú výsledky štúdie JMEN, vedúce k akceptovaniu udržiavacej liečby pemetrexedom a výsledky štúdií, ktoré naznačujú príchod prediktívnych molekulárnych biomarkerov do klinickej praxe.

Kľúčové slová: chemoterapia, nemalobunkový karcinóm pľúc, malobunkový karcinóm pľúc.

Chemotherapy of lung cancer – what is new in 2009?

Results of several clinical trials aimed on chemotherapy of lung cancer were published during the year 2009. Some of them are changing the current treatment standards or suggest their change in the near future. The most important are the result of JMEN trial leading to acceptance of maintenance therapy with pemetrexed, and results of trials suggesting that predictive molecular biomarkers are coming into clinical practice.

Key words: chemotherapy, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (1): 16–20

Úvod

V priebehu posledných desiatich rokov došlo v chemoterapii karcinómu pľúc k významnému posunu vpred. Pri pokročilom/metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NMBKP) sa definitívne etablovala liečba tretogeneračnými cytostatikami docetaxelom, gemcitabínom, paklitaxelom, vinorelbínom a najnovšie pemetrexedom, resp. ich kombináciami s cisplatinou alebo karboplatinou. V štúdiách fázy III bola úspešne overená chemoterapia po zlyhaní prvolíniovej liečby a v súčasnosti sa uplatňujú docetaxel, pemetrexed a aj cielená biologická liečba erlotinibom a gefitinibom (1). Navyše, gefitinib sa uplatňuje aj v prvej línii liečby, vždy však s podmienkou, že ide o NMBKP s pozitívnym mutačným stavom EGFR (2). Etablovala sa adjuvančná chemoterapia, multimodálne postupy obsahujúce chemoterapiu v štádiu III a do popredia sa dostáva individualizácia liečby (1). Aj pri malobunkovom karcinóme pľúc (MBKP), napriek spomaleniu laboratórneho a klinického výskumu v porovnaní s NMBKP, došlo k zaujímavým pokrokom v chemoterapii: pri extenzívnom MBKP je to etablovanie liečby topotekanom (intravenóznym a novšie perorálnym) po zlyhaní prvolíniovej liečby, pri limitovanom MBKP je to optimalizácia kombinácie chemoterapie s rádioterapiou, t. j. včasné, resp. simultánne použitie chemoterapie pri kombinovanej liečbe (3, 4). Potešiteľnou skutočnosťou je viacero významných klinických štúdií, publikovaných

v roku 2009, z ktorých niektoré menia, alebo majú potenciál zmeniť štandardy chemoterapie pri karcinóme pľúc. Cieľom tejto práce je podať ich prehľad.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pri pokročilom/metastatickom NMBKP priniesli zásadnú zmenu v terapeutických štandardoch výsledky štúdie JMEN zameranej na význam udržiavacej liečby pemetrexedom. Cieľom udržiavacej liečby je, ako naznačuje názov, udržanie stabilizácie ochorenia alebo regresie nádorových zmien, docielených predchádzajúcou terapiou. Doterajšie klinické štúdie chemoterapie NMBKP v prvej línii, s rôznym dizajnom (napr. menej verzus viac cyklov, vopred definovaný počet cyklov verzus pokračovanie do progresie rovnakou alebo inou chemoterapiou), nepriniesli očakávané predĺženie prežitia pri dlhšej, resp. udržiavacej liečbe. V prvej línii

liečby pokročilého, metastatického NMBKP tak zostávalo podanie štyroch (až šiestich) cyklov chemoterapie štandardom (5). Ale vráťme sa k štúdii JMEN.

Čitatelia časopisu Onkológia už mali možnosť vidieť informáciu o výsledkoch štúdie prezentovaných na konferencii ASCO v máji 2009 (6). V novembri 2009 boli výsledky štúdie publikované *in extenso* v časopise Lancet (7). Čo nového priniesla definitívna publikácia oproti publikácii z ASCO? V prvom rade – vzhľadom na mimoriadny význam štúdie – pripomeňme si stručne jej dizajn: pacienti s pokročilým/metastatickým NMBKP, ktorí po 4 cykloch štandardnej kombinovanej chemoterapie docielili odpoveď na liečbu alebo stabilizáciu ochorenia, boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu pemetrexedom (n = 441) alebo placebo (n = 222). Výsledky sa v oboch publikáciách takmer nelíšia a sú zhrnuté v tabuľke 1 (7).

Tabuľka 1. Pemetrexed (Pmtx) verzus placebo v udržiavacej liečbe pri pokročilom NMBKP.

Liečba	Celkové prežitie – medián (mes.)				Prežitie bez progresie – medián (mes.)			
	Pmtx	Placebo	P	HR	Pmtx	Placebo	P	HR
Celá populácia	13,4	10,6	0,012	0,79	4,3	2,6	< 0,0001	0,50
Non SQCLC	15,5	10,3	0,002	0,70	4,5	2,6	< 0,0001	0,44
Adeno CA	16,8	11,5	0,026	0,73	4,7	2,6	< 0,0001	0,45
Veľkobunový CA	8,4	7,9	0,964	0,98	3,5	2,1	0,109	0,40
Iný	11,3	7,7	0,025	0,61	4,2	2,8	0,0002	0,43
SQCLC	9,5	10,8	0,678	1,07	2,8	2,6	0,039	0,69

Použitie skratky: SQCLC – skvamocelulárny karcinóm, CA – karcinóm, HR – pomer rizika.

Novou informáciou je publikovaný medián prežitia od začiatku indukčnej chemoterapie, t. j. obsahujúci aj indukčnú liečbu, resp. obdobie pred randomizáciou v JMEN: v skupine pacientov liečených pemetrexedom bolo prežitie bez progresie 7,7 mesiacov a celkové prežitie 16,5 mesiacov, v skupine liečenej placebom bolo prežitie bez progresie 5,9 mesiacov a celkové prežitie 13,9 mesiacov. Ak by sme prirátali približne 3 mesiace potrebné na indukčnú kombinovanú chemoterapiu a randomizáciu k výsledkom docieleným pemetrexedom pri adenokarcinóme – t. j. v najpočetnejšej skupine – dostávame sa k mediánu prežitia 20 mesiacov. Vo výborných výsledkoch štúdie JMEN má, samozrejme, kľúčovú úlohu pemetrexed a zvlášť jeho dobrá tolerancia, resp. nízka toxicita, ale úlohu má zrejme aj použitie ďalšej liečby po progresii ochorenia: v ramene s pemetrexedom u 51 % pacientov, v ramene s placebom u 67 % pacientov. Najčastejšie bol použitý docetaxal, erlotinib a pemetrexed (v ramene s placebom). Výsledky viedli k rýchlej registrácii pemetrexedu v udržiavacej liečbe po úvodnej štandardnej chemoterapii, pri pokročilom/metastatickom neskvamocelulárnom NMBKP, resp. pri NMBKP bez prevahy skvamocelulárnych buniek v USA a krátko potom aj v EÚ a inde.

Personalizovaná/individualizovaná liečba

NMBKP púta v súčasnosti mimoriadnu pozornosť. V súvislosti so štúdiou JMEN, resp. s liečbou pemetrexedom, si zasluhuje pozornosť práca publikovaná na 13. Svetovej konferencii o karcinóme pľúc – WCLC (World Conference on Lung Cancer) 2009 (8). Pemetrexed je aktuálne indikovaný iba pri inom než skvamocelulárnom NMBKP. Predpokladá sa, že príčinou nižšej efektivity pemetrexedu pri skvamocelulárnom karcinóme je vyššia expresia TS (tymidilázyntetázy) pri tomto type NMBKP. Kolektív autorov z USA retrospektívne vyhodnotil expresiu TS RNA v 342 prípadoch NMBKP. Medián expresie TS RNA bol pri adenokarcinóme 2,50 (0,39 – 30,33), pri skvamocelulárnom karcinóme 4,10 (0,14 – 27,06), $p < 0,001$ (8). V niektorých prípadoch SQCLC bola teda expresia TS RNA dokonca nižšia než pri adenokarcinóme. Ako uvádzajú autori: „V budúcnosti by molekulárne biomarkery (vrátane ďalších vo vývoji) mohli nahradiť histológiu v rozhodovaní o personalizovanej liečbe pemetrexedom“ (8). V priebehu roku 2009 boli publikované ďalšie práce venované úlohe molekulárnych biomarkero pri personalizovanej chemoterapii NMBKP vo všetkých štádiách ochorenia (9 – 12). V súčasnosti žiadny nie je dostatočne overený pre klinickú prax, viaceré sú však v pokročilom klinickom

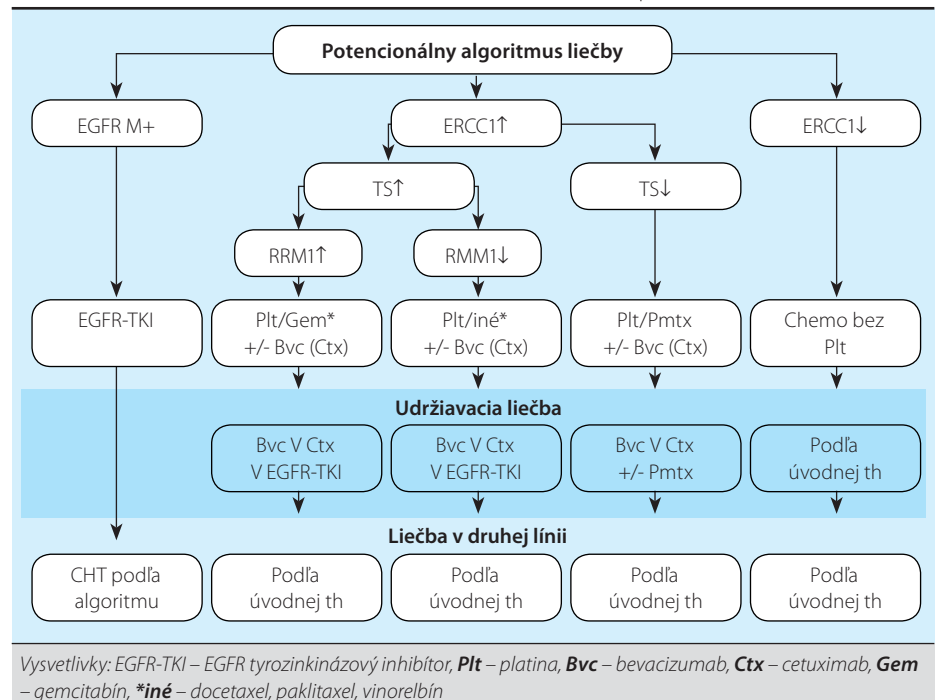
výskume a na hranici prechodu do klinickej praxe. Ich nasadenie, podľa prof. Gandaru, je možné snád' v roku 2012 (13). Potenciálny algoritmus liečby je na obrázku 1.

Chemoterapia pri včasnom/operabilnom NMBKP je v súčasnosti štandardným postupom, ale optimalizácia liečby je stále predmetom klinického výskumu. Najviac oceňovanou prácou publikovanou v roku 2009 v oblasti karcinómu pľúc bola (trochu prekvapujúco) štúdia fázy III NATCH (*Neoadjuvant vs Adjuvant Taxol/Carbo Hope*) zameraná na porovnanie neoadjuvantnej (indukčnej) chemoterapie s adjuvantnou chemoterapiou alebo samotnou resekcii NMBKP v štádiu I – IIIA (T3N1). Vstup pacientov do štúdie prebehol ešte pred definitívnym etablovaním adjuvantnej chemoterapie, čo eliminovalo prípadné etické problémy. Výsledky boli publikované a ocenené na konferenciách ASCO 2009 (prednáška v *Presidential Symposium*) a WCLC 2009 (prednáška v *Presidential Symposium*) (14, 15). Dizajn štúdie NATCH je na obrázku 2.

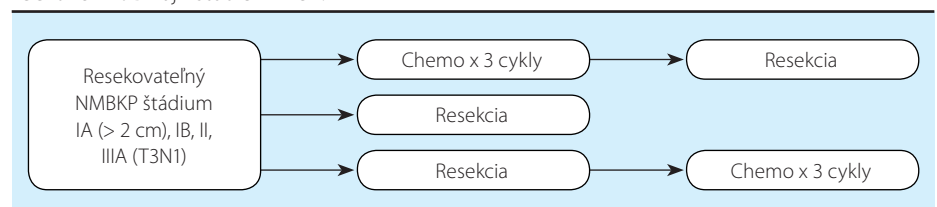
Aktuálne je adjuvantná chemoterapia lepšie preskúmaná ako neoadjuvantná, ale oba postupy majú výhody aj nevýhody (v prospech

neoadjuvantnej liečby hovorí lepšia tolerabilita pacientom, možná rýchlejšia eliminácia mikro-metastáz; rizikom je však rezistencia a progresia tumoru pri chemoterapii). V štúdiu NATCH bolo randomizovaných 624 pacientov. Nebol zistený preukazný rozdiel v prežití 5 rokov bez ochorenia medzi jednotlivými skupinami – s neoadjuvantnou chemoterapiou: 38 %, s adjuvantnou: 37 %, bez chemoterapie: 34 %. Podobné boli aj výsledky celkového prežitia. Úžitok z chemoterapie bol naznačený v skupine pacientov so štádiom II a IIIA – tu bolo celkové prežitie po 5 rokoch v skupine s neoadjuvantnou chemoterapiou 36,6 %, s adjuvantnou 31 % a bez chemoterapie 25 %. Počet pacientov so štádiom II – IIIA bol však nízky – iba 23 % (9, 10). Aký je dosah výsledkov na aktuálnu klinickú prax? Žiaľ, výsledky neumožňujú jednoznačné závery a nedávajú jednoznačné odpovede. Potvrďujú však potrebu starostlivého výberu pacientov pre kombinovanú liečbu, naznačujú nevhodnosť chemoterapie v štádiu I a zvlášť IA. Ako už bolo spomenuté, netrpezlivo sa očakáva vstup prediktívnych biomarkero pri chemoterapii NMBKP do klinickej praxe. Výsledky štúdie NATCH potrebu takýchto biomarkero potvrdzujú.

Obrázok 1. Individualizovaná liečba nemalobunkového karcinómu pľúc v r. 2012.



Obrázok 2. Dizajn štúdie NATCH.



Malobunkový karcinóm pľúc

Po nedávnom úspešnom príchode orálneho topotekanu sa zatiaľ nepodarilo vstúpiť do bežnej klinickej praxe pri MBKP (malobunkovom karcinóme pľúc) žiadnemu novému cytostatiku, aspoň nie v EÚ. Zaujímavé výsledky však boli dosiahnuté s irinotekanom a zvlášť bola skúmaná kombinácia irinotekanu s platinou. Prvá randomizovaná štúdia fázy III porovnávajúca kombináciu irinotekan/cisplatina (IP) s kombináciou etopozid/cisplatina (EP) bola publikovaná japonskými autormi pred niekoľkými rokmi (16). Lepšie výsledky pozorované s IP v japonskej populácii však neboli potvrdené v nasledujúcich štúdiách z USA (17, 18). Na WCLC 2009 boli publikované výsledky ďalšej štúdie fázy III porovnávajúcej IP verzus EP a tentokrát participovali aj centrá z Európy (19). Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 2.

Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežitie. Štúdia preukázala noninferioritu kombinácie IP v porovnaní s EP – pozorované rozdiely neboli signifikantné. Podobne, nemecká štúdia fázy III porovnávajúca kombinácie irinotekanu s karboplatinou alebo etopozidu s karboplatinou, ukázala rovnocenné výsledky – doba do progresie v oboch ramenách – medián 6 mesiacov, medián prežitia 10 : 9 mesiacov (20). V podobnej škandinávskej štúdii bolo zlepšené prežitie použitím irinotekanu, avšak oproti

liečbe p. o. etopozidom (21). Aktuálna metaanalýza (1 365 pacientov) zameraná na kombináciu irinotekanu s platinou alebo etopozidu s platinou, aj po vylúčení pozitívnej japonskej štúdie, viedla k priaznivému výsledku pre celkové prežitie pri aplikácii irinotekanu: HR = 0,86 (95 % CI = 0,76 – 0,97; p = 0,01) a k rovnocennému výsledku pre prežitie bez progresie HR = 0,96 (95 % CI = 0,85 – 1,09; p = 0,54) (22). Ak výsledky zhrnieme – irinotekan je aktívna látka pri MBKP, kombinácie s cisplatinou alebo s karboplatinou vedú k podobným výsledkom ako štandardné kombinácie etopozidu a platiny, pričom toxicita je odlišná. Aký bude definitívny osud irinotekanu pri MBKP v EÚ je otázne. Ďalšia metaanalýza bola zameraná na efektivitu chemoterapie MBKP na báze cisplatiny alebo karboplatiny (23). Analyzované boli štúdie porovnávajúce kombinovanú chemoterapiu s cisplatinou oproti kombinovanej chemoterapii s karboplatinou, publikované pred februárom 2009. Spolu tri štúdie, 608 pacientov. Nebol zistený žiadny rozdiel v celkovom prežití a ani v dobe do progresie ochorenia. Pre liečbu s karboplatinou bol HR pre celkové prežitie 1,00 (95 % CI: 0,84 – 1,20) a pre dobu do progresie ochorenia: 0,95 (95 % CI: 0,78 – 1,15). Rozdiely boli v toxicite liečby – výraznejšia hemotologická toxicita pri karboplatine, nehematologická pri cisplatinе (23). Z novších chemoterapeutík pri MBKP púta najväčšiu pozor-

nosť amrubicín. Doxorubicín je už dlho používaný pri liečbe rôznych nádorových ochorení, vrátane MBKP. Amrubicín by mal mať v porovnaní s doxorubicínom vyššiu aktivitu a nižšiu toxicitu, špecificky kardiotoxicitu. Prvé štúdie fázy II boli urobené v Japonsku a v roku 2007 vzbudili veľkú pozornosť (50 % odpovedí pri liečbe v druhej línii). V priebehu roku 2009 boli publikované výsledky štúdií fázy II, zameraných na druhú líniiu liečby extenzívneho MBKP v „západnej“ populácii. Jedna štúdia bola zameraná na refraktérne ochorenie, progredujúce počas liečby alebo do 90 dní od ukončenia štandardnej liečby na báze platiny. Počet odpovedí na liečbu (21 %) a ďalšie výsledky docielené v tejto ťažko liečiteľnej skupine pacientov sú veľmi nádejné (24). Druhá štúdia bola zameraná na chemosenzitivne ochorenie, progredujúce ≥ 90 dní po liečbe v prvej línii na báze platiny. V štúdiu boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 1 k liečbe amrubicínom alebo topotekanom (20). V oboch štúdiách bola liečba podávaná intravenózne, v trojtýždňových cykloch, amrubicín 3 dni, topotekan 5 dní po sebe. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3 – tak, ako boli aktualizované a prezentované na európskej konferencii ECCO/ESMO 2009 (24 – 25). Štúdie fázy III zamerané na amrubicín v prvej línii liečby extenzívneho MBKP (amrubicín a cisplatina verzus etopozid a cisplatina) a v druhej línii (amrubicín verzus topotekan) prebiehajú.

Tabuľka 2. Irinotekan/cisplatina (IP) verzus etopozid/cisplatiniana (EP) pri extenzívnom MBKP – výsledky medzinárodnej štúdie fázy III.

	IP (n = 202)	EP (n = 203)
Odpoveď – KR, PR (%)	39,1	46,3
Čas do progresie (mes.)	5,4	6,2
Prežitie – medián (mes.)	10,2	9,2
Neutropénia st. 3/4 (%)	38,1	59,6
Zvracanie st.3/4 (%)	10,9	4,4
Hnačka st. 3/4 (%)	15,4	0,5

Tabuľka 3. Výsledky dvoch štúdií fázy II s amrubicínom (AMR) v 2. línii liečby extenzívneho MBKP.

Štúdia – autor (cit)	MBKP	Chemorezistentný		Chemosenzitívny
		Ettinger (19)	Jotte (20)	
Terapia		AMR (n = 75)	AMR (n = 50)	TPT (n = 26)
Celková odpoveď – % (n)		21 (16)	44 (22)	12 (3)
Kompletná odpoveď – % (n)		1 (1)	12 (6)	4 (1)
Parciálna odpoveď – % (n)		20 (15)	32 (16)	8 (2)
Stabilizácia ochorenia – % (n)		40 (30)	22 (11)	39 (10)
Progresia ochorenia – % (n)		31 (23)	26 (13)	35 (9)
*Nehodnotiteľné – % (n)		8 (6)	4 (8)	15 (4)
Čas do progresie – medián (mes.)		3,8	5,6	3,0
Celkové prežitie – medián (mes.)		6	9,3	7,7

* V dôsledku prerušenia účasti alebo úmrtia pred posúdením odpovede

Záver

Výsledky klinických štúdií, publikované v roku 2009, naznačili významné pokroky v chemoterapii karcinómu pľúc. Najvýznamnejší je zrejme nový pohľad na pokročilé metastatické ochorenie ako na dlhodobu liečiteľnú chorobu, podporený štúdiou JMEN. Navyše, na hranici prechodu do praxe je individualizácia liečby chemoterapiou podľa biomarkerov. Tieto pokroky sa zatiaľ plne týkajú iba menšej časti pacientov s karcinómom pľúc. Výzvou pre laboratórny a klinický výskum je, aby sa v dohľadnom čase týkali väčšiny.

Literatúra

- Beržinec P. Nmalobunkový karcinóm pľúc. Pokroky v poslednom desaťročí. Medical Practice 2009; 4(4): 38–42.
- EMA. Iressa. Súhrn charakteristických vlastností lieku. <http://www.ema.europa.eu>
- Černá M. Malobunkový karcinóm pľúc – druholíniová chemoterapia. Respiro 2008; 7(4): 17–21.
- Černá M. Malobunkový karcinóm pľúc – kombinovaná liečba. Respiro 2008; 7(4): 6 – 9.
- Agarwala AK, Hanna NH. Advanced non-small cell lung cancer: the role of maintenance therapy. Ther Adv Med Oncol 2010; 2(1):17-23.
- Špánik S, Beržinec P, Streško M. Aktuálne z ASCO 2009. Onkológia 2009; 4(4): 252– 254.

7. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski Ch et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432–1440.

8. Gandara DR, Mack PC, Omori A et al. Thymidylate synthase (TS) RNA expression in non-small cell lung cancer (NSCLC): implications for personalizing pemetrexed therapy. *J Thor Oncol* 2009; 4(Suppl 1): 400.

9. Ikeda N, Nagase S, Ohira T. Individualized adjuvant chemotherapy for surgically resected lung cancer and the roles of biomarkers. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15(3): 144 – 149.

10. West H, Lilienbaum R, Harpole D et al. Molecular analysis-based treatment strategies for the management of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 9(Suppl 2): 1029– 1039.

11. Simon GR, Schell MJ, Begum M. Evidence for long-term survival in a sizeable proportion of good performance status (PS) patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2009; 27(Suppl): A19016.

12. Fouret P, Planchard D, Mendiboure J et al. MSH2 and adjuvant cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl): A7502.

13. Gandara DR, Mack PC, Li T et al. Evolving treatment algorithms for advanced non-small-cell lung cancer: 2009 looking toward 2012. *Clin Lung Cancer* 2009; 10(6): 392–394.

14. Felip E, Massuti B, Alonso G et al. Surgery (S) alone, preoperative (preop) paklitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy followed by S, or S followed by adjuvant (adj) PC chemotherapy in early-stage nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Results

of the NATCH multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl): A7500.

15. Felip E, Massuti B, Maestre JA et al. a phase III randomized trial of surgery (S) alone, or preoperative (preop) paklitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy followed by S, or S followed by adjuvant (adj) PC chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): NATCH follow-up data. *J Thor Oncol* 2009; 4(Suppl 1): 283.

16. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 85–91.

17. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2038–2043.

18. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2530–2535.

19. Zatloukal P, Szczesna A, Gorbunova V et al. a multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small cell lung cancer. *J Thor Oncol* 2009; 4(Suppl 1): 397.

20. Schmittl AH, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L et al. Irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in extensive disease small cell lung cancer: Results of the German randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl): A8029.

21. Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4261–4267.

22. Sasse EC, Lima JP, Santos LV, Sasse AD. Irinotecan plus platinum analog (IP) compared to etoposide plus platinum analog (EP) in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): Systematic review with meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl): A8105.

23. Rossi A, Di Maio M, Martelli o et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens in the treatment of small cell lung cancer (SCLC): meta-analysis of published randomized clinical trials (RCTs). *J Thor Oncol* 2009; 4(Suppl 1): 397–398.

24. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P et al. Amrubicin monotherapy in patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) refractory to first-line platinum-based chemotherapy: final results of a phase 2 trial. *Eur J Cancer* 2009; 7(Suppl 2): 541.

25. Jotte R, Conkling PR, Reynolds C et al. Second-line amrubicin vs topotecan in extensive-disease small cell lung cancer (ED-SCLC) sensitive to first-line platinum-based chemotherapy: updated results of a randomized phase 2 trial. *Eur J Cancer* 2009; 7(Suppl 2): 540.

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n. o.
Výučbová základňa SZU
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@nextra.sk



6. ROČNÍK MEDZINÁRODNEJ ZDRAVOTNÍCKEJ A FARMACEUTICKEJ VÝSTAVY

29. - 30. 4. 2010

EXPO CENTER a.s., Pod Sokolicami 43, 911 01 Trenčín
tel./fax: +421 - 32 - 743 23 88, mobil: +421 - 905 - 55 11 27
e-mail: petkova@expocenter.sk

www.expocenter.sk

ZZISK
zoznam zdravotníckych zariadení
mediálni partneri

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

EXPO CENTER
TRENČÍN

