

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАВЕЛЬБИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.Н. Луд, М.Р. Личиницер

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Активное внедрение в клиническую практику пероральной формы Навельбина (винорелбина) значительно расширяет возможности онкологов при лечении больных метастатическим раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого. Благоприятный токсический профиль позволяет использовать Навельбин в комбинации со многими классическими цитостатиками, что особенно важно, принимая во внимание потенциальную терапевтическую эффективность препарата и его минимальное влияние на качество жизни больных.

Навельбин (винорелбин) является полусинтетическим винка-алкалоидом, который оказывает цитостатическое действие, связанное с ингибированием полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза. Основная область применения Навельбина — метастатический рак молочной железы (мРМЖ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). При использовании Навельбина в 1-й линии лечения мРМЖ достигнута эффективность 35–50 %, а при назначении во 2-й линии — 16–30 %. При метастатическом НМРЛ (мНМРЛ) в 1-й линии лечения эффективность монотерапии Навельбином составила 13 % с медианой выживаемости 30 недель и одногодичной выживаемостью, равной 24 %. Токсический профиль Навельбина характеризуется минимальными миело- и нейротоксичностью, практически лишен кардиотоксичности и не вызывает алопеции.

На фоне успехов лечения мРМЖ произошло значительное увеличение продолжительности жизни больных, и на первый план вышел выбор оптимальных режимов химиотерапии с минимальным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. В исследованиях Liu G. и соавт. [1] и Catania C. и соавт. [2] показано, что 86–90 % онкологических больных предпочитают пероральную химиотерапию, которая не ухудшает качество их жизни, имеет благоприятный токсический профиль и равную внутривенным аналогам эффективность.

В 1987 г. началось изучение пероральной формы Навельбина. В исследовании I фазы [3] были оценены три дозовых режима препарата: 60, 80 и 100 мг/м², при еженедельном использовании. Дозоли-

митирующей токсичностью являлись нейтропения, тошнота, рвота и запоры. В фармакокинетическом исследовании [4] биодоступность перорального Навельбина составила 40 % при использовании в дозе 60 мг/м², что соответствует дозе 25 мг/м² при внутривенном введении.

Рак молочной железы

В исследовании Winer E.P. и соавт. [5] эффективность при использовании пероральной формы Навельбина в дозе 80 мг/м² в монотерапии при мРМЖ в качестве 2–3-й линий лечения у больных, резистентных к антрациклинам и таксанам, составила 24 %: полный регресс (ПР) — 5 %, частичный регресс (ЧР) опухоли — 19 %.

В качестве 1-й линии лечения мРМЖ пероральный Навельбин был изучен в двух исследованиях II фазы [6, 7]. Эффективность монотерапии Навельбином при использовании в дозировке 60 мг/м² в неделю с последующим повышением дозы до 80 мг/м² при удовлетворительной гематологической токсичности была сопоставимой с эффективностью внутривенного режима в аналогичной группе больных. Основной дозозолимирующей токсичностью была нейтропения с надиром на 7–12-е сутки от начала лечения и длительностью не более 5–7 дней.

С учетом значительного роста числа больных, резистентных к антрациклинам и таксанам, которые получали эти препараты в качестве адъювантной терапии, большой интерес представляет изучение комбинации капецитабина и Навельбина. Огромный интерес в плане удобства применения представляет комбинация капецитабина с пероральной формой Навельбина. В исследованиях

I–II фаз эффективность этой комбинации составила 55–60 % в группе HER2-негативных больных мРМЖ, ранее не получавших химиотерапию [8, 9].

В 2007 г. были доложены результаты многоцентрового исследования, в котором приняли участие 115 больных HER2-негативным мРМЖ, ранее получавших химиотерапию с включением антрациклинов в 1-й линии [10]. Больные получали пероральный Навельбин в дозе 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни и капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут в 1–14-й дни каждые три недели. Эффективность терапии составила 56,5 % с медианой общей выживаемости, равной 17,5 месяца. Следует отметить, что добавление Навельбина не увеличивало частоту ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) и характеризовалось благоприятной гематологической токсичностью.

В международном исследовании II фазы также изучена эффективность полностью пероральной химиотерапии с включением Навельбина и капецитабина [11]. В исследовании 55 больных мРМЖ в 1-й линии получали химиотерапию в режиме: Навельбин 80 мг/м² в 1-й и 8-й дни (после пробного курса в дозировке 60 мг/м² с целью оценки индивидуальной миелочувствительности) и капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1–14-й дни каждые 3 недели. Благоприятный токсический профиль (см. таблицу) позволил повысить дозу Навельбина до 80 мг/м² у 94,2 % больных.

Эффективность пероральной комбинации Навельбина с капецитабином составила:

- общая — 51,1 %;
- при наличии метастазов в печень — 54,5 %;

- в группе больных, ранее не получавших химиотерапии, – 66,7 %;
- в группе больных, ранее получавших химиотерапию с включением антрациклинов и таксанов в адьювантном режиме, – 40 %;
- медиана выживаемости при медиане наблюдения 21 месяц не достигнута.

Таким образом, единственная полностью пероральная комбинация Навельбина и капецитабина характеризуется не только высокой эффективностью в группе больных HER2-негативным мРМЖ, ранее получавших химиотерапию с включением антрациклинов и таксанов, но и благоприятным токсическим профилем, характеризующимся управляемой гематологической токсичностью и низкой частотой алопеции.

Для больных HER2-позитивным мРМЖ трастузумаб в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения. Эффективность комбинации Навельбина с трастузумабом изучена в исследовании III фазы [12]. В этом исследовании больные (n = 81) после рандомизации распределялись в две лечебные группы. В группе А (n = 41) пациентки получали трастузумаб в комбинации с внутривенным Навельбином, а в группе Б (n = 40) – в комбинации с таксанами (паклитакселом или доцетакселом). Согласно полученным данным, эффективность химиотерапии в группе А составила 51 %, а в группе Б – 40 % (p = 0,37), медиана времени до прогрессирования – 8,5 и 6,0 месяцев соответственно (p = 0,09). Данные о медиане выживаемости на этот момент не опубликованы. Обе группы характеризовались сходным токсическим профилем. Таким образом, проведенное сравнительное исследование показало, что комбинация Навельбина и

трастузумаба равноэффективна комбинации трастузумаба с таксанами. При этом отмечается более благоприятный токсический профиль и, что особенно важно для больных, не развивающаяся алопеция.

Полученные в вышеописанном исследовании данные способствовали изучению комбинации трастузумаба с пероральным Навельбином. В исследовании Bartsch R. и соавт. [13] приняли участие 30 больных HER2-позитивным мРМЖ, из которых 70 % ранее получали химиотерапию антрациклинами и таксанами в адьювантном режиме и 20 % – адьювантную эндокринную терапию. Пероральный Навельбин был дозирован в режиме 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели на фоне терапии трастузумабом в 3-недельном режиме. Эффективность комбинации составила 68 % в общей популяции больных и 82 % – у больных, ранее не получавших химиотерапии. Время до прогрессирования – 9 и 10 месяцев в общей группе и в 1-й линии лечения соответственно. При медиане наблюдения в 20 месяцев медиана выживаемости не достигнута. Токсический профиль характеризовался преимущественно развитием побочных эффектов II–III степени. Из осложнений IV степени отмечено только развитие нейтропении (10 %), что не являлось жизнеугрожающим.

В 2007 г. доложены первые результаты исследования эффективности триплетной комбинации (NVBoXH) перорального Навельбина (NVBo), капецитабина (X) и трастузумаба (H) в 1-й линии лечения в группе HER2-позитивных больных мРМЖ [14]. На момент публикации в исследование были включены 34 больных, которые получали химиотерапию в режиме: Навельбин 60 мг/м² (цикл 1),

затем повышение дозы до 80 мг/м² (в случае благоприятной переносимости) в 1-й и 8-й дни, капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1–14-й дни каждые 3 недели на фоне терапии трастузумабом в еженедельном режиме. Токсический профиль комбинации (III–IV степени) включал: нейтропению – 65 %, диарею – 12, фебрильную нейтропению – 9, рвоту – 9, ЛПС – 9, астению – 9 %, снижение фракции выброса левого желудочка – 6 %, стоматит – 3, тошноту – 3 и запоры – 3 %. Повышение дозы Навельбина до 80 мг/м² выполнено у 91 % больных. Эффективность лечения составила 71 % (ПР – 13 %, ЧР – 58 %); контроля над болезнью (ПР + ЧР + стабилизация болезни – более 6 месяцев) удалось достичь в 84 % случаев. Данных о безрецидивной и общей выживаемости на момент публикации не получено. Таким образом, комбинация перорального Навельбина с трастузумабом в группе HER2-позитивных больных мРМЖ показала высокую эффективность в качестве 1-й линии лечения после адьювантной химиотерапии, включавшей антрациклины и таксаны, на фоне благоприятного токсического профиля и сохранения качества жизни больных.

С учетом высокой эффективности комбинации трастузумаба с Навельбином или доцетакселом большой интерес представляет изучение триплетной комбинации этих препаратов. В 2008 г. доложены результаты двух рандомизированных исследований II фазы, в которых была изучена эффективность комбинации Навельбин/доцетаксел/трастузумаб в группе HER2-позитивных больных мРМЖ в качестве 1-й линии лечения [15, 16]. В исследование Peacock N. и соавт. были включены 60 пациенток, которые получали химиотерапию в режиме: доцетаксел 30 мг/м² и Навельбин 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели на фоне терапии трастузумабом в еженедельном режиме. В исследовании Kash J. и соавт. были включены 76 больных, получавших химиотерапию с включением Навельбина, доцетаксела и трастузумаба на фоне терапии филграстимом. Эффективность комбинации (ПР + ЧР) в этих исследованиях составила 68 и 71 % соответственно. В исследовании Peacock N. и соавт. медиана времени до прогрессирования и

Таблица Токсический профиль пероральной комбинации Навельбина с капецитабином (n = 55)

| Токсический профиль, степень токсичности III–IV, % | Навельбин 80 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, капецитабин 2000 мг/м ² /сут в 1–14-й дни каждые 3 недели |
|--|--|
| Гематологическая токсичность: | |
| - нейтропения | 49,0 |
| - фебрильная нейтропения | 5,6 |
| - анемия | 3,8 |
| - тромбоцитопения | 1,9 (только III степени) |
| Негематологическая токсичность: | |
| - тошнота/рвота | 3,7/9,3 |
| - диарея | 3,7 (только III степени) |
| - стоматит | 7,5 |
| - ЛПС | 3,7 (только III степени) |
| - алопеция | 16,7 – I степень/9,3 – II степени |

общая выживаемость составили 11,3 и 39,1, а в исследовании Kash J. и соавт. – 19,0 и 39,0 месяцев соответственно. В обоих исследованиях наиболее частыми осложнениями III–IV степени были нейтропения, астения, миалгия и гипергликемия.

Таким образом, Навельбин является хорошей альтернативой таксанам и высокоэффективным препаратом для лечения мНМРЛ.

Немелкоклеточный рак легкого

Заболеваемость раком легкого – ведущей причиной онкологической смертности, составляет 12 % от всех злокачественных опухолей. Химиотерапия при мНМРЛ показала свою эффективность по сравнению с сопутствующей терапией. Стандартом химиотерапии в лечении мНМРЛ являются препараты из группы производных платины (цисплатин, карбоплатин) в комбинации с Навельбином, гемцитабином или таксанами. Эффективность этих комбинаций составляет около 20 % с медианой выживаемости, равной 8 месяцам в группе больных с удовлетворительным общим статусом (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group 0–1).

Навельбин в терапии мНМРЛ

Навельбин в моно- и комбинированной с цисплатином терапии зарегистрирован FDA (Food and Drug Administration) в качестве 1-й линии лечения больных НМРЛ III и IV стадий.

В 2007 г. доложены результаты исследования III фазы (n = 159), в котором проведено сравнение эффективности и токсического профиля комбинации цисплатина с Навельбином или комбинации цисплатина с гемцитабином в 1-й линии лечения больных мНМРЛ IV стадии [17]. Согласно полученным данным, оба режима – гемцитабин/цисплатин и Навельбин/цисплатин – характеризовались сходной эффективностью (43,3 и 36,1 %), медианой времени до прогрессирования (25,3 и 21,1 недели) и медианой общей выживаемости (43,6 и 33,1 недели).

Навельбин для перорального приема в монотерапии впервые изучен в 1995 г. в исследовании II фазы (Навельбин 100 мг/м² в 1-й день еженедельно), в котором приняли участие 165 больных НМРЛ IV стадии [18]. Эффективность режима

составила 14,5 % с медианой времени до прогрессирования 9 недель, общей выживаемостью 29 недель и годичной выживаемостью 22 %. Из осложнений III–IV степени наблюдалась нейтропения в 40 % случаев, из осложнений I–II степени – тошнота, рвота, диарея и стоматит.

В исследование Abratt R. и соавт. были включены 56 больных мНМРЛ, которые получили в 1-й линии лечения 4 цикла химиотерапии в режиме: Навельбин 60 мг/м² перорально в 1-й, 8-й и 15-й дни (1-й цикл), затем 80 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни (2–4-й циклы в отсутствие нейтропии III–IV степеней), карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели. В последующем больные получали пероральный Навельбин в монотерапии в дозе 60 мг/м² первые три приема, затем 80 мг/м² до прогрессирования болезни [19]. Эффективность режима составила 17,9 % (ЧР опухоли), стабилизация болезни достигнута у 53,6 % больных. Медианы безрецидивной и общей выживаемости составили 4,3 и 9,7 месяца соответственно. Из осложнений III–IV степени при указанных режимах отмечены: нейтропения – 23,2/44,6 % больных, тромбоцитопения – 16,1/1,8, анемия – 19,6/3,6, тошнота – 7,1/0,0 и диарея – 5,4/0,0 % больных.

Эффективность и безопасность комбинации карбоплатина с Навельбином была изучена в двух рандомизированных исследованиях II фазы. В исследовании O'Brien M.E. и соавт. больные (n = 52) получали химиотерапию в режиме: карбоплатин AUC 5 и Навельбин 25 мг/м² внутривенно в 1-й день, Навельбин 60 мг/м² перорально на 8-й день каждые 3 недели [20]. Эффективность лечения составила 15,4 % (ЧР – 15,4 %, ПР – 0,0 %), что в совокупности со стабилизацией болезни составило 78,9 %. Медиана времени до прогрессирования и медиана выживаемости составили 5,1 и 9,3 месяца соответственно. Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности III–IV степени были: нейтропения – 39,0 %, тромбоцитопения – 2,0, анемия – 3,0 и фебрильная нейтропения – 0,5 %.

В исследовании III фазы GLOB-3 проведено сравнение эффективности, безопасности и влияния на качество жизни больных мНМРЛ химиотерапии с вклю-

чением цисплатина/Навельбина (пероральная и внутривенная форма) или цисплатина/доцетаксела. После рандомизации 390 больных мНМРЛ, ранее не получавших химиотерапию, распределялись в две лечебные группы. В группе А больные получали химиотерапию в режиме: цисплатин 80 мг/м² и Навельбин 30 мг/м² внутривенно в 1-й день, Навельбин 80 мг/м² перорально на 8-й день каждые 3 недели, а в группе Б: цисплатин 75 мг/м² и доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели. Медиана времени до прогрессирования составила 3,2 и 4,1, медиана выживаемости – 9,9 и 9,8 месяца, эффективность – 27,4 и 27,2 % в группах А и Б соответственно. Оба режима характеризовались благоприятным токсическим профилем и минимальным ухудшением качества жизни больных.

Эффективность пероральной формы Навельбина также была изучена в комбинации с гемцитабином (6 циклов в режиме: гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й день, Навельбин 60 мг/м² перорально в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели). В исследование Firvida J. и соавт. [21] были включены 43 больных мНМРЛ, ранее не получавших химиотерапию. Эффективность описанного режима составила 40 % (ЧР опухоли), стабилизации болезни удалось достичь у 20 % больных. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 4,6 и 9,3 месяца соответственно. Основными осложнениями III–IV степени были нейтропения – 9,3 %, анемия – 9,3, астения – 6,9 и тошнота – 6,9 %.

Навельбин в адьювантной терапии немелкоклеточного рака легкого

Несмотря на радикально выполненную операцию, 40 % больных НМРЛ I стадии, 60 % – II и 75 % – IIIA стадии погибают от прогрессирования заболевания в течение первых пяти лет. Проведенный в 1995 г. мета-анализ показал незначительное (5 %) увеличение 5-летней выживаемости при использовании в адьювантном режиме цисплатина по сравнению с контрольной группой наблюдения. В исследовании CALGB-9633 при использовании в адьювантной терапии карбоплатина с паклитакселом в группе больных IB стадии НМРЛ удалось достичь увеличения

4-летней выживаемости на 12 %. В связи с этим большой интерес представляет изучение эффективности Навельбина в адьювантной терапии НМРЛ.

В исследование ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) были включены 840 больных НМРЛ IB–IIIA стадий, которые после рандомизации распределялись в группу наблюдения (n = 433) или лечебную группу (n = 407). Больные лечебной группы получали комбинацию Навельбин 30 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждые 4 недели (максимальное число введений – 16) и цисплатин 100 мг/м² в 1-й, 29-й, 57-й и 85-й дни [22]. Медиана выживаемости при медиане наблюдения 76,0 месяцев составила 65,7 в лечебной и 47,3 месяца в контрольной группах. В лечебной группе удалось достичь увеличения 5-летней выживаемости на 8,6 %. Токсический профиль в лечебной группе характеризу-

вался развитием нейтропении – 92 %, анемии – 78, тошноты/рвоты – 80, астении – 82, анорексии – 71 и алопеции – 57 %.

Эффективность адьювантной химиотерапии с включением Навельбина и цисплатина также оценена в исследовании Winton T. и соавт. [23], в котором приняли участие 482 больных IB–II стадиями НМРЛ. В лечебной группе (n = 242) после радикально выполненной операции пациенты получили четыре курса химиотерапии в режиме: цисплатин 50 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели, Навельбин 25 мг/м² в 1-й день еженедельно в течение 16 недель. В результате в лечебной группе удалось достичь значительного увеличения общей выживаемости (медиана – 94 и 73 месяца в лечебной и контрольной группах соответственно; p = 0,04), безрецидивной выживаемости (медиана не достиг-

нута и через 46,7 месяца; p < 0,001) и 5-летней выживаемости (69 и 54 % соответственно; p = 0,03). Из осложнений III–IV степени отмечены: нейтропения – 73 %, астения – 15, анорексия и тошнота – по 10, фебрильная нейтропения – 7 и анемия – 7 %.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что активное внедрение в клиническую практику пероральной формы Навельбина значительно расширяет возможности онкологов при лечении больных мРМЖ и НМРЛ. Благоприятный токсический профиль позволяет использовать Навельбин в комбинации со многими классическими цитостатиками, что особенно важно с учетом потенциальной терапевтической эффективности препарата и его минимального влияния на качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110–15.
- Catania C, Didier F, Leon ME, et al. Perception that oral anti cancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92:265–72.
- Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2001;12:1683–91.
- Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:1643–49.
- Winer EP, Chu L, Spicer DV. Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22:72–79.
- Freyer G, Delozier T, Lichinister, et al. A phase II study of oral vinorelbine (NVBo) in first line locally advanced/metastatic breast cancer (ABC) chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:35–40.
- Amadori D, Koralewski P, Tekiel A, et al. Efficacy and safety of Navelbine oral (NVBo) in first line metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer* 2001;37:S195, abstr. 713.
- Nole F, et al. Phase II study of an all-oral regimen combining oral vinorelbine with capecitabine as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: final results. *ECCO* 2007.
- Decambre C, et al. A phase I/II study of capecitabine combined with oral vinorelbine as first or second line therapy in locally advanced or metastatic breast cancer. *SABCS* 2005.
- Finek J, et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *ICACT* 2007.
- Tubiana-Mathieu N, et al. An international phase II study of an alloral combination of oral vinorelbine and capecitabine in HER2-negative metastatic breast cancer. *ASCO* 2007.
- Burstein H, Keshaviah A, Baron A, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965–72.
- Bartsch R, Wenzee C, Altorjai G, et al. Results of an observation trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:375–81.
- Chan A, Ganju V, Becquart D, et al. Efficacy of oral vinorelbine (NVBo), capecitabine (X) and trastuzumab (H) triple combination (NVBoXH) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): First results of an international phase II trial. *ASCO* 2007.
- Peakock N, Infante J, Yardley D, et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first line treatment of patients (pts) with HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC). *ASCO* 2008.
- Kash J, Barlow W, Albain K, et al. Phase II SOG study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER-2 positive stage IV breast cancer. *ASCO* 2008.
- Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin Plus Gemcitabine or Vinorelbine for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The MILES-2P Studies. *J Clin Oncol* 2007;25:4663–69.
- Vokes E, Rosenberg K, Jahanzeb M. Multicenter Phase II Study of Weekly Oral Vinorelbine for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(3):637–44.
- Abratt R, Macha H, Del Barco S, et al. Vinorelbine (NVB) oral (NVBo) in combination with carboplatin (CBDCA) followed by maintenance therapy with single agent vinorelbine oral in stage III/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results of a multicenter international phase II trial. *ASCO* 2006.
- O'Brien ME, Szczesna A, Karnicka H, et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:921–27.
- Firvida J, Vazquez S, Grande C, et al. Oral vinorelbine and gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study conducted by the Galician Lung Cancer Group. *ASCO* 2008.
- Douillard JY, Rosell R, De LM, 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;7:719–27.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:25.