

ORIGINAL ARTICLE

進行再発非小細胞肺癌に対する化学療法中止と緩和医療移行の検討

中野喜久雄¹・益田 武¹・吉田 敬¹・福原和秀¹

Terminating Chemotherapy and Transition to Palliative Care for Patients with Recurrent Non-small Cell Lung Cancer in the Terminal Stage

Kikuo Nakano¹; Takeshi Masuda¹; Takashi Yoshida¹; Kazuhide Fukuhara¹

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To clarify issues when terminating chemotherapy and shifting to palliative care for patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) in the terminal stage. **Methods.** We conducted a retrospective review of patients who had had the first line of chemotherapy from January, 2002 to September, 2007, continued to have had the second or more lines of chemotherapy regimens, and had died by April, 2008. We carefully examined the patients' backgrounds, administration schedule of chemotherapy and the response to it, and the timing of having terminated chemotherapy and having been referred to palliative or hospice care. **Results.** Patients were 49 men and 12 women with a median age of 64 years old. A total of 25 patients (41%) had chemotherapy within 30 days of their death. Patients received platinum-based therapy in the first-line (66%), and gefitinib therapy in all lines. The response rate decreased in each subsequent line of chemotherapy, and the response rate and the median overall survival period because of the last treatment (between the second and sixth lines) were 10% and 3 months respectively. The poor performance status (56%), and complications and/or toxicity (32%) were the causes for termination of chemotherapy in the last month of life. Comparing patients who had chemotherapy within 30 days of their death and those who did not, the former had a shorter period from referral to a palliative care department to death (an average of 22.4 days versus 61.9 days), and they had significantly lower proportion of death in hospices ($P = 0.0373$). **Conclusion.** Shifting to palliative or hospice care is delayed when chemotherapy is given to patients with non-small cell lung cancer just before death, because it has strong toxicity and minimum efficacy.

(JLCC. 2009;49:836-843)

KEY WORDS — Terminal care, Chemotherapy, Palliative care, Non-small cell lung cancer

Reprints: Kikuo Nakano, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, 3-1 Aoyama-chou, Kure City, Hiroshima 737-0023, Japan (e-mail: knakano@kure-nh.go.jp).

Received January 9, 2009; accepted April 27, 2009.

要旨 — **目的.** 進行再発非小細胞肺癌に対する化学療法中止と緩和医療移行の問題点を明らかにする。 **対象と方法.** 2002年1月から2007年9月までに第一次化学療法を開始後、第二次以上継続し、2008年4月までに死亡した進行再発非小細胞肺癌例。方法は背景因子、化学療法の投与状況、緩和医療への移行状況を後ろ向きに検討した。 **結果.** 男性49例、女性12例、年齢中央値は64歳。死亡1ヶ月以内の化学療法継続例は25例、41%だっ

た。プラチナ製剤は第一次で66%使用され、ゲフィチニブはすべての回数で選択された。奏効率は選択回数とともに低下し、最終化学療法（第二次ないし第六次）の奏効率と生存期間中央値は10%と3.0ヶ月だった。化学療法中止理由は死亡1ヶ月以内の化学療法継続例ではPS不良が56%、次いで合併症あるいは副作用の32%だった。死亡1ヶ月以内の継続例では死亡1ヶ月以上前の中止例に比べ、緩和ケア科受診から死亡までの期間が短く

¹国立病院機構呉医療センター呼吸器科。

別刷請求先：中野喜久雄，国立病院機構呉医療センター呼吸器科，〒737-0023 広島県呉市青山町3-1 (e-mail: knakano@kure-nh.

go.jp)。

受付日：2009年1月9日，採択日：2009年4月27日。

(平均 22.4 日と 61.9 日), 緩和病棟での死亡も有意に少なかった ($P=0.0373$). **結論.** 非小細胞肺癌に対し毒性の強くて効果が少なくなった化学療法を死亡直前まで施行

すると, 緩和医療の移行が遅れる.

索引用語—— 終末期, 化学療法, 緩和医療, 非小細胞肺癌

はじめに

最近の欧米では, がんの終末期での徹底した化学療法のために緩和ホスピスの利用が低下し, 緊急入院や集中治療室管理が増加している.¹ 特に非小細胞肺癌に対しては, この十数年間に毒性の少ない効果的な新規抗がん剤が開発され, 死亡 1 ヶ月以内まで化学療法を継続する例が以前よりも増加している.^{2,3} さらに The American Society of Clinical Oncology および The National Comprehensive Cancer Center Network のガイドライン^{4,5} では, 第三次化学療法までしか勧めていないが, 実地臨床では第四次以上が行われている. ただ第二次以上の化学療法による生存期間の延長は Best supportive care (BSC) に比べ約 2 ヶ月間しかなく,^{6,7} また肺癌の終末期では化学療法をしないで緩和医療だけを行った方が有意に生存期間は長い.⁸

適正な終末期医療の選択は簡単には決定できず, 熟慮された腫瘍学的判断, 患者主体の治療目標の設定, 患者と医師の予後に対する正確な認識などが要求される.⁹ 特に生命予後について患者は医師から正確な情報を得ることができず, そのため予後を過大評価した患者は毒性の強い化学療法を受け入れ易くなる.¹⁰ 一方, 患者自身が自分の予後を正確に把握できれば終末期の緩和医療を受け入れ易く, 患者ならびに家族も Quality of life (QOL) の高い終末期を送ることが可能である.¹¹

終末期での非小細胞肺癌に対する化学療法について詳細に検討した報告は少ない. 欧米では Emanuel らが 2003 年に固形癌 7900 例以上のうち死亡 1 ヶ月以内まで化学療法を受けた例は 9%, 肺癌例では 7% と報告した.¹² その後 2006 年に初めて Murillo ら² が非小細胞肺癌例だけでの後ろ向き研究を行い, さらに最近では Temel らが前向きコホート研究を報告³ しているが, これらは人種, 医療構造, 文化などが異なる欧米での結果である. アジアでは Keam らが肺癌を含めた固形癌で報告¹³ しているが, 詳細な化学療法についての記載はない. 今回, 進行再発非小細胞肺癌に対する化学療法中止と緩和医療移行の問題点を後ろ向きに検討した.

対象・方法

対象は当科で 2002 年 1 月から 2007 年 9 月までの間に分子標的治療薬も含め第一次化学療法を開始した進行再

発非小細胞肺癌 195 例のうち, 第二次以上の化学療法を施行し, 2008 年 4 月の時点で当院で死亡した 60 例と他病院での死亡 1 例の 61 例で, 全化学療法例の 31% であった. 対象の解析期間は 2002 年 1 月下旬から 2008 年 4 月下旬であった.

方法は化学療法の選択次数別の内容と効果, 第一次化学療法開始時と最終化学療法中止時での自覚症状の推移などを解析した. さらに最終化学療法例を死亡 1 ヶ月以内まで継続した群 (1 ヶ月以内群) と, 死亡 1 ヶ月以上前に中止した群 (1 ヶ月以上群) の二群に分け, 背景因子, 中止理由, 当院緩和ケア科の受診, 具体的な予後期間の告知などの違いについて比較検討した. なお終末期での積極的治療の指標は死亡 1 ヶ月以内での化学療法例や集中治療室への入院例など¹ が使用されているため, 今回, 死亡 1 ヶ月以内を終末期とした. また当院緩和ケア科は

Table 1. Patient Characteristics

	No. of patients (n=61)
Age (years)	
Median/range	64/37-78
Gender	
Male	49
Female	12
WHO performance status	
0	38
1	21
2	2
Histology	
Adenocarcinoma	54
Squamous cell carcinoma	7
Stage	
IIIb	8
IV	53
Prior lung surgery	10
Prior lung chemoradiation therapy	6
Time to death from last chemotherapy treatment	
<14 days	16
15-30 days	9
31-60 days	14
61-90 days	9
91-180 days	10
181 days<	3
Median overall survival period (months)	13.8

Table 2. Chemotherapy Treatment

	Line of treatment					
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
No. of patients (%)	61 (100)	61 (100)	53 (87)	36 (59)	28 (46)	15 (25)
Cumulative chemotherapy cycles	222	149	126	75	57	30
Mean cycles per patient	3.6	2.4	2.4	2.1	2.0	2.0

Table 3. Chemotherapy Regimens

Drug	No. of patients					
	Line of treatment					
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
Platinum doublet (%)	40 (66)	16 (26)	6 (10)	4 (7)	4 (7)	1 (2)
Carboplatin/paclitaxel	38	8	3		1	
Carboplatin/gemcitabine	2	4				
Carboplatin/docetaxel			1			
Carboplatin/topotecan			1	1	1	
Carboplatin/vinorelbine						1
Carboplatin/VP16					1	
Cisplatin/topotecan		3		2	1	
Cisplatin/vinorelbine		1	1	1		
Others						
Gemcitabine/vinorelbine	6	18	1	1	1	2
Docetaxel/vinorelbine	1					
Gemcitabine/docetaxel		1				
Gemcitabine/topotecan					1	
Docetaxel/topotecan			1			
Gemcitabine/TS-1					1	
Gemcitabine	3	4	5	2	4	3
Docetaxel	2	6	17	8	6	1
Topotecan		3	10	11	4	
Vinorelbine				1		1
Calsed					4	2
Gefitinib	9	13	13	8	3	4
TS-1				1		1

20床を有し独立した診療体制である。さらに当科での第一次全身化学療法の開始基準は、病理組織あるいは細胞診で確定診断され、Performance status (PS) が0~2で18歳以上の患者に対して、文書で説明し同意が得られた場合である。その化学療法の内容はプラチナ製剤を含む二剤で施行し、進行あるいは耐用できない副作用が出現すれば非プラチナの二剤あるいはドセタキセル単剤の第二次化学療法を選択している。

化学療法による腫瘍縮小効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors Guidelinesに基づき、コース内最良効果で判定した。化学療法の選択次数別の生存期間は、各次数の化学療法開始日を起点としてKaplan-Meier法で算出し、最終化学療法の中止時別による各因子の群間比較はカイ2乗検定ないしノンパラメトリックの

Mann-Whitney U検定を用いた。

結果

第一次化学療法開始時の患者背景はTable 1に示す如く男性49例、女性12例で年齢中央値は64歳であった。PSは0ないし1が59例で、組織型は腺癌が54例、89%を占めた。臨床病期はIV期が53例で、前治療を16例に認めた。全症例の生存期間中央値(Median survival time)は13.8ヶ月であった。死亡前の30日以内まで化学療法を継続した例は25例、41%でそのうち14日以内は16例、26%であった。

化学療法例は選択次数とともに減少し第三次が53例、87%、第四次が36例、59%、第六次は15例、25%となった。各次数別の一人あたりコース数は第一次3.6コース、

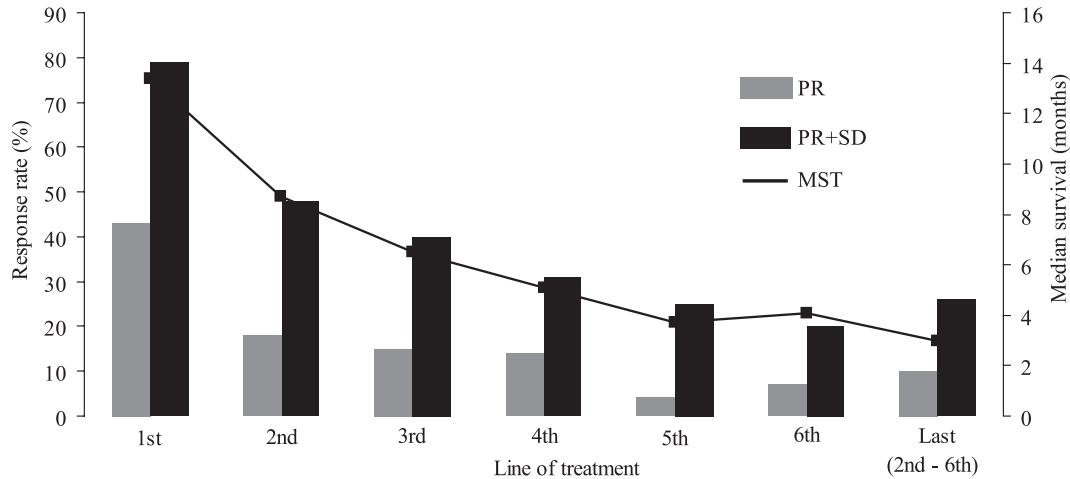


Figure 1. Response rates, disease control rates, and median survival for each line of the treatment. PR: partial response, SD: stable disease, MST: median survival time.

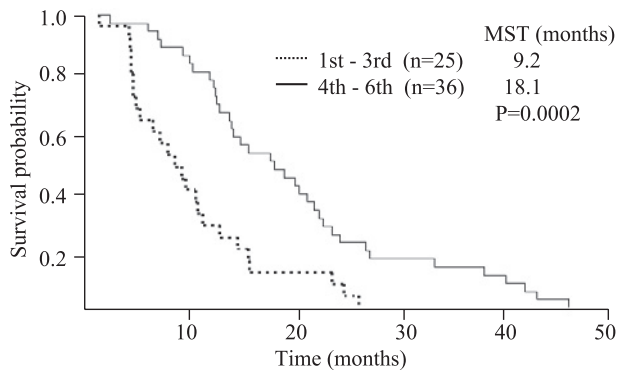


Figure 2. Overall survival from the 1st to the 3rd line treatment versus from the 4th to the 6th line treatment. MST: median survival time.

第二次と第三次がそれぞれ2.4コースであり、第四次から第六次までは2.1ないし2.0コースであった (Table 2).

化学療法選択次数別の薬剤使用頻度を Table 3 に示す。プラチナ製剤を含む2種類使用例が第一次で40例、66%あり、そのうちカルボプラチン+パクリタキセルが38例とほとんどを占めた。第二次ではジェムシタピン+ビノレルビンが18例、30%、第三次ではドセタキセルを含む例が19例、36%と多かった。第五次と第六次選択ではジェムシタピンを含む例が25%、33%といずれでも多く、またゲフィチニブは第一次から第六次のすべての化学療法で選択されていた。

化学療法の選択次数別の効果を Figure 1 に示す。奏効率は第一次が43%であったが、選択次数とともに低下し第四次、第六次では、それぞれ14%、7%であり、第二

次ないし第六次までのいずれかである最終化学療法の奏効率は10%であった。また奏効例と安定例を合わせた病勢制御率は第一次で79%、最終では26%であった。各選択次数別の化学療法開始時からのMSTは選択次数とともに低下し、第六次化学療法の開始時からは4.1ヶ月、最終では3.0ヶ月であった。化学療法例を第四次以上と三次以下との二群に分け、第一次化学療法の開始日からの生存曲線を Figure 2 に示す。第四次以上の群のMSTは18.1ヶ月で、三次以下の群の9.2ヶ月に比べ有意に良好であった (P=0.0002)。

第一次化学療法開始時と最終化学療法中止時での主訴ならびにPSの推移を Figure 3 に示す。開始時には咳あるいは疼痛単独が、それぞれ25%、26%と多かったが、中止時には0%、3%と減少し、代わりに呼吸困難感、倦怠感が多かった。またPSは0ないし1が開始時59例、97%であったが、中止時には1例であった。

最終化学療法の継続時期を1ヶ月以内群と1ヶ月以上群の二群に分けた場合の背景因子、化学療法ならびに緩和医療の状況について Table 4 に示す。年齢、性について両群間で差がなく、また化学療法中止時のPSが3以上の例は1ヶ月以内群が15例、60%、1ヶ月以上群が24例、67%と同等であった。第四次以上の化学療法例は1ヶ月以内群、1ヶ月以上群でそれぞれ56%、61%、平均選択次数は両群とも4.0であり、また平均コース数も同等だった。最終化学療法でのゲフィチニブ使用例は1ヶ月以内群で40%と1ヶ月以上群の22%に比べ多い傾向だった。MSTは1ヶ月以内群で10.8ヶ月と1ヶ月以上群の14.2ヶ月に比べ短い傾向であった。また最終化学療法中止理由はPS不良が両群とも最も多く、合併症あるいは副作用による中止は1ヶ月以内群で32%と1ヶ

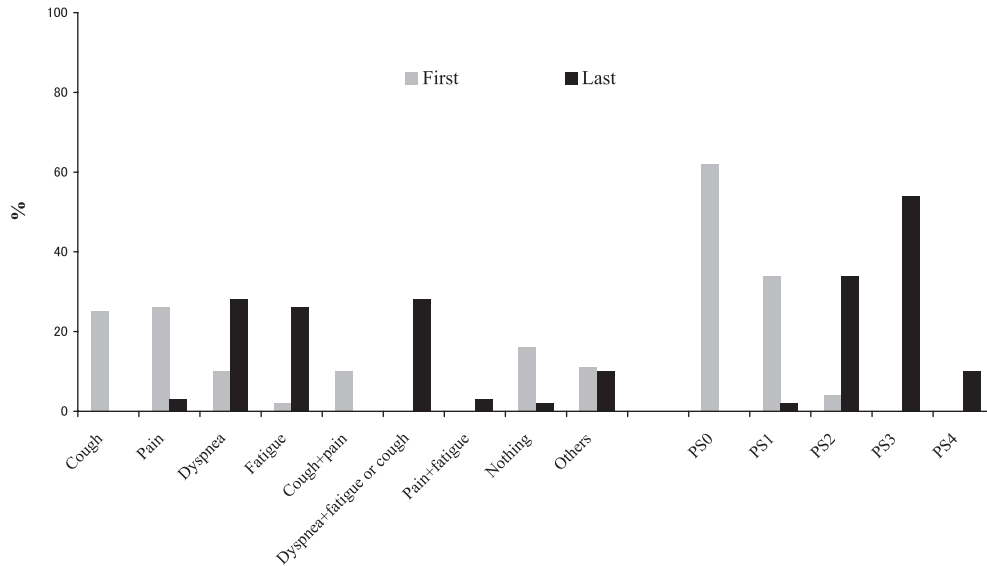


Figure 3. Chief complaints and performance status at the start of the first line and the discontinuation of the last line treatment. First: the start of the first line treatment, Last: the discontinuation of the last line, PS: performance status.

月以上群の14%に比べ多い傾向であった。緩和ケア科受診は1ヶ月以内群が44%と、1ヶ月以上群の69%に比べ少ない傾向であり、さらに緩和ケア科受診から死亡までの期間は1ヶ月以内群で平均22.4日と1ヶ月以上群の61.9日に比べ有意に短かった ($P=0.0200$)。また緩和病棟での死亡は1ヶ月以内群が1例4%と有意に少なかった ($P=0.0373$)。予後を具体的な期間で告知した例は両群とも28%であった。

考 察

今回の検討で欧米での報告と同様な終末期化学療法の実態が示された。Murilloらは後ろ向き研究で非小細胞肺癌に対する化学療法を死亡31日以内まで継続した例が43%と報告し、²さらにTemelらは死亡14日以内までの継続例が23%、30日以内までの継続例が40%と、同様な結果をコホート前向き研究で確認している。³これまで我が国では終末期での非小細胞肺癌に対する化学療法の意識調査しか行われていないが、それによるとわずかな効果でも化学療法を選択する患者の割合は欧米と同等であることが示されている。¹⁴今回、化学療法を14日以内と30日以内まで継続した例は、それぞれ26%、41%であり、意識調査の結果と同様に欧米との差はなかった。さらに今回1ヶ月以内群のMSTは10.8ヶ月で、1ヶ月以上群の14.2ヶ月に比べ不良傾向であった。その化学療法の投与内容やPSは両群とも同等であるが、1ヶ月以内群の合併症と副作用が32%と1ヶ月以上群の14%に比べ多い傾向であることが予後に影響したと考

える。これについてはKeamらの報告¹³でも、肺癌を含む固形癌に対し死亡直前まで化学療法を継続した例での救急受診や集中治療室への入院が多く、生存期間も短かった結果が示され、終末期での不適正な化学療法の現状が示唆されている。

しかし毒性の少ない緩和的化学療法の有効性は無作為試験で証明されている。プラチナ製剤を含む第一次選択薬とドセタキセルの第二次選択薬はBSCに比べMSTが2ないし3ヶ月長く、また疼痛、呼吸困難感などの症状緩和ならびにQOLの改善をする。^{6,7}一方、第四次以上の化学療法での比較試験はなく、Massarelliら¹⁵は後ろ向き研究でプラチナ製剤あるいはドセタキセルの化学療法後の第三次あるいは第四次化学療法の奏効率は2.3%ないし0%と効果が少ないことを示唆している。しかし、そのMSTは16.4ヶ月と、標準的な第一次化学療法のMST8~10ヶ月¹⁶より約2倍長い。今回、最終化学療法の奏効率は10%と、これまで報告された第二次化学療法の奏効率^{6,7}と同等であったが、第四次以上の化学療法群のMSTは18.1ヶ月と、それ以下の群に比べ長く、Massarelliらと同様な結果が示された。これは一部に化学療法の効果が良好な、あるいは緩徐な進行の生物学的特性を有する症例があると考えられ、これも見極めての化学療法継続の判断が必要である。さらに今回、自覚症状の推移として第一次化学療法開始時点で多い咳や痛みが、最終化学療法の中止時点では減少し、代わりに呼吸困難感と倦怠感が多く、PSの低下も伴っていた。この状態での症状緩和やQOLの改善は、これまでの全身化学療法

Table 4. Comparison of Patient Characteristics, Chemotherapy and Terminal Care According to the Timing of Terminating Chemotherapy

	No. of patients (%)		P value
	Within 1 month before death (n=25)	More than 1 month before death (n=36)	
Patient demographics			
Mean age (years)	62.5	61.6	
Gender male	22 (88)	27 (75)	
Performance status (at the termination of chemotherapy)			
1 or 2	10 (40)	12 (33)	
3 or 4	15 (60)	24 (67)	
Chemotherapy			
Line			
2nd	4 (16)	4 (11)	
3rd	7 (28)	10 (28)	
4th	3 (12)	5 (14)	
5th	6 (24)	7 (19)	
6th	5 (20)	10 (28)	
Average no. of cycles	10.7	10.5	
Having gefitinib at the last line	10 (40)	8 (22)	0.1614
Median overall survival period (months)	10.8	14.2	0.5142
Reason for terminating chemotherapy			
Poor performance status	14 (56)	23 (64)	0.4656
Complication and/or toxicity	8 (32)	5 (14)	0.1170
No drugs available	3	7	
Refusal	0	1	
Terminal care			
Referral to hospice	11 (44)	25 (69)	0.2681
Average days from referral to hospice to death (range)	22.4 (1-63)	61.9 (5-421)	0.0200
Emergency hospitalization	16 (64)	23 (64)	
Death in hospice	1 (4)	9 (36)	0.0373
Notifying prognosis	7 (28)	10 (28)	

では困難であるが、最近のエロチニブによる報告では可能となってきている。¹⁷特にエロチニブによるQOLの改善は、ドセタキセルやペメトレキセドによる第二次化学療法の比較試験結果^{7,18}に比べ明確であり、奏効率とも相関している。¹⁹その奏効率はPSが2ないし3でもPSの良好な場合と同等であり、¹⁹終末期でも使用され易くなる。欧米でのコホート研究³では75%の症例に対して分子標的治療薬が死亡1ヶ月以内まで継続され、今回の検討でも1ヶ月以内群のゲフィチニブの使用率は40%と、1ヶ月以上群の22%に比べ高い傾向であった。また今回、第四次以上の化学療法施行率は59%と、欧米での10%、18%^{2,3}に比べ高く、分子標的治療薬を含めた化学療法の奏効率²⁰や医療構造の差が影響していると思われる。そのため今後、患者および腫瘍特性に基づいた我が国の終末期での化学療法中止基準が必要である。

終末期の化学療法を中止して緩和医療への移行の決断は、医師と患者にとってお互い難しい問題である。実地

臨床で終末期まで化学療法を継続する理由として、患者へ希望を与える、医師が緩和ホスピスへの移行を上手く説明できない、化学療法の継続を患者へ勧めた方が医師の精神的負担が少ない、医師が生命予後の説明をしたくないなどが挙げられている。^{9,21}また終末期では、医師の化学療法に対する積極的姿勢と患者の化学療法への執着およびその効果への誤解が相互に関連して、化学療法継続に影響することが指摘されている。²²今回は患者および医師の意向や心理状態を検討できなかったが、最終化学療法中止の際に最も多かった理由は、1ヶ月以内群でPS不良例の56%であり、副作用ないし合併症例を合わせると約90%を占めた。そのため終末期になって、患者自身の医療目標を医師と患者がお互い正確に認識しないで、身体状態の低下するまで化学療法を継続した可能性が高い。今回1ヶ月以内群では1ヶ月以上群に比べ緩和ケア科受診率が低い傾向であり、また緩和ケア科受診から死亡までの期間が平均22.4日と61.9日に比べ短く、緩和病棟での死亡例も4%と有意に少なかった。従って緩

和医療について十分な説明期間が確保できなければ、緩和医療の容易な移行や享受ができないことが予想される。今後、初回の化学療法開始時期から患者の希望や心理状態を把握できる医療従事者の介入も必要であり、それによって全身状態が低下する前に化学療法の中止と緩和医療移行についての十分な説明が可能になると考える。

生命予後について医師から患者への納得できる情報提供は、終末期医療の目標を決める際に重要である。しかし多くの医師は患者に対し終末期であると説明しないだけでなく、楽観的に生命予後を過大評価する傾向にある。^{23,24} また Koedoot らの報告²⁵では医師は84%の患者に対し緩和的化学療法が根治性のないことを説明しているが、生命予後についての十分な説明は6%の患者にしか行っていない。ただこの Bad news の説明は、伝える技術を訓練した医師でも精神的に苦痛で難しく、⁹ さらに Bad news に直面する主治医と患者との精神的な深い関係が説明を困難にしていると予想される。今回も主治医が患者に具体的な生存期間を説明したのは全体の28%しかなかった。Lamont らの報告では²⁶生命予後について23%の患者だけが担当腫瘍医からの説明を望み、残りの患者は他の医療従事者からの説明に頼ることが示されている。そのため精神的な繋がり希薄な、しかし信頼できる第三者的な医師や医療従事者から患者へ説明した方が、実際の生命予後や緩和医療に関する情報を正確に伝え易いことが示唆される。²⁴

現在、肺癌患者に対して腫瘍医と緩和ケアチームによる診断時からの同時介入法と従来の標準的介入法との比較試験²⁷が行われている。今後、生命予後の患者への説明方法、緩和医療の勧め方など終末期医療に関する方向性が示されると考える。

REFERENCES

1. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol*. 2004;22:315-321.
2. Murillo JR Jr, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2006;11:1095-1099.
3. Temel JS, McCannon J, Greer JA, Jackson VA, Ostler P, Pirl WF, et al. Aggressiveness of care in a prospective cohort of patients with advanced NSCLC. *Cancer*. 2008;113:826-833.
4. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*. 2004;22:330-353.
5. Ettinger DS, Bepler G, Bueno R, Chang A, Chang JY, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4:548-582.
6. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-2103.
7. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
8. Connor SR, Pyenson B, Fitch K, Spence C, Iwasaki K. Comparing hospice and nonhospice patient survival among patients who die within a three-year window. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33:238-246.
9. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: "when is enough, enough?". *JAMA*. 2008;299:2667-2678.
10. Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3490-3496.
11. Aabom B, Kragstrup J, Vondeling H, Bakketeig LS, Stovring H. Defining cancer patients as being in the terminal phase: who receives a formal diagnosis, and what are the effects? *J Clin Oncol*. 2005;23:7411-7416.
12. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med*. 2003;138:639-643.
13. Keam B, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Kim MR, Im SA, et al. Aggressiveness of cancer-care near the end-of-life in Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:381-386.
14. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, Kusumoto S, Sugiyama T, Shirai T, et al. Patients preferences in chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Intern Med*. 2005;44:107-113.
15. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.
16. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol*. 2001;19:1734-1742.
17. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132.
18. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43:183-194.
19. Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group

- Study BR.21. *J Clin Oncol*. 2006;24:3831-3837.
20. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
 21. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol*. 2008;26:3860-3866.
 22. The AM, Hak T, Koëter G, van der Wal G. Collusion in doctor-patient communication about imminent death: an ethnographic study. *West J Med*. 2001;174:247-253.
 23. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:469-472.
 24. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003;327:195-198.
 25. Koedoot CG, Oort FJ, de Haan RJ, Bakker PJ, de Graeff A, de Haes JC. The content and amount of information given by medical oncologists when telling patients with advanced cancer what their treatment options are: palliative chemotherapy and watchful-waiting. *Eur J Cancer*. 2004;40:225-235.
 26. Lamont EB, Siegler M. Paradoxes in cancer patients' advance care planning. *J Palliat Med*. 2000;3:27-35.
 27. Temel JS, Jackson VA, Billings JA, Dahlin C, Block SD, Buss MK, et al. Phase II study: integrated palliative care in newly diagnosed advanced non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:2377-2382.