

# TRATAMENTO MULTIMODAL DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS (CBNPC): PAPEL DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE E NEOADJUVANTE.

Paula A. Ugalde

O câncer de pulmão é uma doença de evolução fatal na imensa maioria dos casos. Representa a principal causa de morte por câncer em estatística norte-americana com sobrevida estimada em 5 anos, de 10% a 15%. Essa precária sobrevida, se deve a que, menos da metade dos pacientes diagnosticados são candidatos à ressecção completa, e destes, apenas 30% estão curados exclusivamente com a cirurgia. Há recorrência de doença e principalmente extratorácica, por isso, surgiu o questionamento sobre o tratamento sistêmico com quimioterapia, após ressecção completa. O aumento na sobrevida média global (que era de 7 meses em 1960, passou para 16,8 meses em 2001) se deve ao desenvolvimento das técnicas cirúrgicas, terapêutica multimodal e ao aumento na sobrevida no estágio IV de doença, relacionado ao uso de quimioterapia de terceira geração.

O tipo histológico mais comum em ambos os sexos é o adenocarcinoma, ao contrário do ocorrido há 15 anos, quando o espinocelular era o tipo histológico predominante. Nos últimos anos, entre os homens, a incidência vem caindo, enquanto que, entre as mulheres, até os dias de hoje, a incidência é crescente. O principal fator de risco é o tabagismo, estando envolvido na gênese de 90% de todos os casos de câncer de pulmão. Quanto maior a exposição ao tabaco, maior o risco de adquirir a neoplasia. Da mesma forma, o risco diminui de maneira gradual após a abstenção. Mesmo depois de 20 anos de abandono, o risco de câncer ainda é duas vezes maior, quando comparado ao indivíduo que nunca fumou. Estima-se que 25% dos casos de câncer de pulmão, em pacientes que nunca fumaram, seja atribuído ao tabagismo passivo.

## Diagnóstico e Estadiamento

O diagnóstico, obrigatoriamente, deve ser confirmado por citologia ou histopatologia. O método diagnóstico pode ser desde uma simples coleta de escarro até uma toracotomia exploradora. Em seguida, somente o estadiamento oncológico nos permite

definir: a extensão anatômica da neoplasia, estimar a evolução e o prognóstico, uma uniformização da terapêutica e, a comparação de resultados entre diferentes séries.

A classificação utilizada para o estadiamento oncológico é o TNM. Uma vez definida a presença de carcinoma brônquico, a investigação de metástases, para os linfonodos ou para estruturas extratorácicas, conclui o estadiamento clínico. A presença de adenomegalia mediastinal é importante fator prognóstico, em pacientes portadores de neoplasia potencialmente ressecável. A mediastinoscopia é o método de eleição não só para a biopsia dos linfonodos mediastinais, bilateralmente, como para inspeção do mediastino. Gânglios neoplásicos fusionados, aderidos a grandes vasos ou mesmo à traquéia (conglomerado neoplásico de gânglios) denotam pior prognóstico, quando comparados a gânglios isolados nas suas respectivas cadeias, sem envolvimento extra-capsular. Este último grupo tem um melhor prognóstico. Reconhece-se, que há grupos de prognóstico distinto no carcinoma brônquico com doença N2:

1. doença N2 micrometastática em uma estação nodal, detectada após cirurgia;
2. doença N2 micrometastática em mais de uma estação nodal, detectada após cirurgia;
3. N2 detectado por biópsia, mediastinoscopia ou PET scan;
4. N2 radiológico, acima de 3 cm, ou N2 “fixo”.

Quando a tomografia computadorizada (TC) é usada isoladamente para definir o comprometimento ganglionar mediastinal, o índice de falso positivo alcança taxas de 30% e o de falso negativo, taxas de 10%. A tomografia por emissão de prótons (PET), apesar de mais sensível e específica que a tomografia convencional no estudo do mediastino, não suplantou a mediastinoscopia cervical no estadiamento oncológico. Contudo, quando comparada com a TC, o PET é superior para determinar o sucesso terapêutico da quimio ou radioterapia, e permite ao médico desenvolver estratégias de tratamento baseadas nas respostas à terapia inicial. Desta forma, sabe-se com maior acurácia, se o paciente tem indicação do tratamento cirúrgico complementar após o término da sua terapia de indução. No estadiamento extra-pulmonar, o PET tem alta sensibilidade e especificidade na identificação de doença à distância, definindo e modificando condutas terapêuticas. Isto não se aplica, apenas, na investigação de metástases cerebrais, onde o PET não tem indicação.

O surgimento dos sintomas em fase adiantada de doença é o maior responsável pela identificação e pelo diagnóstico tardio. Em geral, estima-se que 75% dos casos de câncer de pulmão tem estágio avançado no momento da primeira consulta, tornando improvável a ressecção cirúrgica. Os achados radiológicos de neoplasia em estágio precoce, são uma exceção em exames de rotina.

O estadiamento oncológico correto é imperativo para orientar a terapia mais adequada e estimar a sobrevida (tabela 1). Nos últimos 10 anos, as mudanças nos esquemas de terapia têm sido uma constante, e talvez o ajuste mais importante foi à constatação de que, em carcinoma brônquico, o tratamento deve ser multimodal, para alcançar o maior benefício terapêutico.

Tabela 1. Probabilidade de sobrevida em cada estágio oncológico.

Estádio	MD Anderson
IA	62%
IB	36%
IIA	37%
IIB	24%
IIIA	13%
IIIB	5%
IV	1%

#### Prognóstico

Considerando que, mesmo no estágio precoce, a sobrevida em 5 anos do T1N0 é de 62% e do T2N1 de 37%, e que 30% a 40% dos pacientes desenvolverá metástases à distância na evolução da doença, está claro que a classificação TNM é limitada para definir o prognóstico acurado, a médio longo e prazos.

A dosagem de marcadores tumorais ainda não tem valor clínico comprovado, e fatores genéticos estão sendo avaliados na tentativa de correlacionar a doença com seu desfecho.

## Tratamento

### 1. Quimioterapia adjuvante em câncer de pulmão não-pequenas células

A cirurgia, no presente momento (lobectomia e pneumonectomia), é o tratamento *standard* para o carcinoma brônquico não-pequenas células, no estágio IA. Atualmente, não se admite mais que um paciente com estadiamento patológico acima de IA seja privado de terapia adjuvante. Apesar da ressecção completa, mais de um terço destes pacientes desenvolverá recidiva de doença, através de metástases, em geral à distancia, e em 80% dos casos, nos dois primeiros anos.

Em 1995, a British Medical Research Council meta-analysis deu início ao questionamento se adjuvância com quimioterapia com base cisplatina, em estágio precoce, aumentaria a sobrevida desta população. Essa revisão mostrou 13% de redução no risco de morte e aumento na sobrevida de 5% em 5 anos. Contudo, quando comparado com o grupo observacional, não houve significância estatística no benefício. Com tal resultado, médicos e pacientes não se convenceram que a toxicidade da quimioterapia justificava mudar a prática médica.

O primeiro estudo de impacto sobre o assunto, o IALT 2003, mostrou um aumento na sobrevida de 4.1%, em portadores de câncer de pulmão completamente ressecados, em 5 anos ( $p < 0.03$ ), com o uso de quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina - contendo etoposide (56%), vinorelbina (27%), vimblastina (11%) ou vindesina (6%). No 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 3 grandes trials novos foram apresentados, que suportam o tratamento adjuvante do câncer de pulmão em estágios iniciais. Agora, acrescentando ao estudo do IALT, existem mais três: uma meta-análise japonesa, um estudo coordenado pelo *National Cancer Institute of Canada* e um estudo americano. Todos, multicêntricos e randomizados, mostraram claro benefício no uso de quimioterapia adjuvante, para pacientes com doença completamente ressecada no estágio IB, IIA e IIB.

A meta-análise japonesa incluiu dados de 2003 pacientes tratados em seis estudos independentes no Japão, que testaram o papel da monoterapia com UFT, quimioterápico antimetabólico oral, por dois anos, após ressecção completa (no mínimo lobectomia). A

maior parte da casuística apresentava doença em estágio I (95%), com adenocarcinoma (84%), e a proporção de mulheres era alta (45%). Três destes estudos apresentavam vantagem em termos de sobrevida para o tratamento experimental. Foi reconhecido um benefício para o tratamento adjuvante, porém restrito aos pacientes com tumores T > 2 cm. Até o presente momento, não há dados sobre o uso de UFT no pós-operatório dos pacientes completamente ressecados, fora do Japão.

O *National Cancer Institute of Canada*, responsável pelo estudo canadense (BR10), iniciou em 1994, recrutando 482 pacientes completamente ressecados até 6 semanas após cirurgia (no mínimo lobectomia com amostragem linfonodal), com doença T2N0 ou T1-2N1 (estádio IB-II), dois braços, um observacional e no outro, tratamento com quatro ciclos de cisplatina/vinorelbina. Os pacientes foram estratificados quanto ao N (N0 X N1) e presença de *ras* mutação. O *end point* primário foi sobrevida e secundário, recorrência, toxicidade, qualidade de vida e segurança. A tolerância ao esquema foi boa, com baixo índice de toxicidade e sem mortes relacionadas ao tratamento. Os braços foram bem balanceados para fatores prognósticos, 65% dos pacientes receberam 3 ou 4 ciclos de quimioterapia. Houve uma vantagem para a quimioterapia, com ganho absoluto de 15% na sobrevida em 5 anos (69% vs. 54%). Os autores argumentam que o excelente resultado deve-se à: superioridade da vinorelbina-cisplatina, ausência da radioterapia associada ao esquema e à inclusão exclusiva de pacientes em estágio precoce de doença,

O estudo do *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB 9633), iniciado em 1995, reuniu pacientes com doença T2N0 (estadio IB), completamente ressecados (no mínimo lobectomia com amostragem linfonodal), para tratamento com quatro ciclos de carboplatina/paclitaxel ou observação clínica. Teve como vantagens o uso de um único tratamento com drogas muito específicas e toxicidade aceitável, bom balanceamento entre fatores prognósticos entre os dois grupos, e 85% do grupo em tratamento recebeu os 4 ciclos. Não houve óbitos relacionados ao tratamento e somente 36% dos pacientes tiveram grau 3/4 de mielossupressão. A magnitude do benefício neste estudo foi maior do que o esperado. O estudo foi interrompido quando a análise interina mostrou vantagem para os pacientes tratados, com ganho absoluto de 12% na sobrevida em 4 anos (71% vs. 59%).

O quadro 1 resume as características dos estudos norte americano e canadense.

IALT	NCIC-CTG	CALBG
IA	10%	0
IB	27%	45%
II	24%	55%
III	39%	0
SEXO FEMININO	20%	35%
ADENOCARCINOMA	40%	54%
QUIMIOTERAPIA	Vc/EP	VbP
RADIOTERAPIA	27%	0

IALT– International adjuvant Lung Trial; NCIC-CTG- National Cancer Institute of Canada-Clinical

Trails Group; CALBG- Cancer and Leukemia Group B

O quadro 2 resume o estado atual do conhecimento sobre quimioterapia adjuvante em câncer de pulmão.

Estudo	Estádio	n	Hazard ratio	Redução de Mortalidade	Valor-p
Meta-análise (1995)	NSCLC I-III	1394	0,87 (0,74-1,02)	Não	0,08
JCOG (Japão)	III N2	119	NA	Não	0,89
ALPI (Itália)	I-III	1209	0,96 (0,81-1,13)	Não	0,58
IALT	I-III	1667	0,86 (0,76-0,98)	14%	0,03
BLT (Inglaterra)	I-III	381	1,00 (0,75-1,35)	Não	0,98
Meta-análise UFT (Japão)	I-III	2003	0,74 (0,61-0,88)	26%	0,001
JBR.10 (Canadá)	Ib-II	482	0,70 (0,52-0,92)	30%	0,012
CALGB 9633	Ib	344	0,62 (0,41-0,95)	38%	0,028

Existe evidência científica embasada em ensaios clínicos randomizados com nível 1 de evidência, que suportam o tratamento adjuvante com quimioterapia em câncer de pulmão, estágio inicial IB, IIA e IIB, completamente ressecado. O benefício na sobrevida absoluta estimado é de 12% a 15%. O uso de drogas de terceira geração, menos tóxicas e a preocupação com a adesão do paciente ao tratamento foram o pilar da boa tolerância destes esquemas. A real taxa de morbidade e mortalidade dessa abordagem ainda não está definida, porém, em todos os estudos, houve boa tolerância e nenhum óbito relacionado ao tratamento.

## 2. Quimioterapia neoadjuvante ou de indução

O tratamento do paciente com estágio IIIA e IIIB, no momento, ainda é controverso. Diversos estudos (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Lung Cancer Study Group*) comprovam que a cirurgia não é a modalidade terapêutica inicial adequada, pois a presença de metástases em linfonodos do mediastino denotava um prognóstico reservado com altas taxas de recidiva sistêmica. Somente portadores de metástases em linfonodos mediastinais, não conglomerados e identificados no ato da cirurgia, ou seja, a mediastinoscopia foi negativa (N2 cirúrgico), alcançaram índices de sobrevida em torno de 20%. A diversidade da população que compõe o estágio III fica evidente quando a tomografia de tórax e a mediastinoscopia cervical, juntas ou não, evidenciam pacientes portadores de micro metástases, assim como, portadores de conglomerados ganglionares (mediastino congelado). Desta forma, estabelecer uma estratégia única para estas diversas apresentações clínicas é um desafio. O preciso estadiamento oncológico, através da mediastinoscopia cervical, e o agrupamento de populações pareadas são indispensáveis para definir a melhor estratégia de tratamento oncológico.

Foi na década de 80, que surgiram os primeiros estudos com quimioterapia neoadjuvante, ou de indução, em carcinoma não-pequenas células de pulmão estágio IIIA. O princípio deste tratamento é a combinação de quimioterapia e cirurgia em pacientes com doença avançada dentro do hemitórax. Inicialmente, são oferecidos de 2 a 4 ciclos de quimioterapia com duas drogas, uma delas deve ter uma base de platínio (indução), seguido de cirurgia, e novamente então, conclui-se o esquema total de quimioterapia (consolidação). O

tratamento de indução oferece vantagens como: ação sobre micrometástases, *down staging* do tumor, quimiossensibilidade igualmente distribuída entre o tumor e as metástases linfáticas, maior ressecabilidade cirúrgica e economia de parênquima pulmonar. Existem até a presente data, pelo menos 4 estudos fase III, que comprovam aumento da sobrevida nos portadores de CNPC com estágio IIIA. Contudo, o regime quimioterápico de indução ideal, com controle da doença e mínima morbidade, ainda não está definido, haja visto que resposta patológica só ocorre em 15% dos casos. A sobrevida pós-ressecção está diretamente relacionada ao grau de *down staging* mediastinal e do tumor.

Duas diferentes abordagens podem ser oferecidas. Na primeira, a cirurgia só é indicada quando, no re-estadiamento oncológico, após a terapia de indução, não só por métodos de imagem como por nova mediastinoscopia cervical, comprova-se a boa resposta à quimioterapia. Neste caso, a negatização dos linfonodos do mediastino é critério absoluto para definir o bom prognóstico desta população. O estudo de Bueno demonstrou que a sobrevida dos pacientes portadores de doença residual neoplásica no mediastino, submetidos à toracotomia, foi de 9%, não justificando a indicação cirúrgica nesta população. Da mesma forma, Betticher comprova que a sobrevida no grupo de pacientes, que persiste com mediastino positivo após a quimioterapia de indução, é muito baixa. Na segunda opção de abordagem, o critério utilizado é apenas o de imagem, seja por tomografia computadorizada e/ou PET *scan*. Se não houver progressão do tumor, ou resposta com diminuição do tumor e/ou linfonodos, o paciente segue para cirurgia. Em qualquer das situações, o rigor na seleção dos pacientes a serem operados é fundamental.

Os estudos de fase II e de fase III, que avaliam quimioterapia de indução em pacientes com estágio IIIA (tabela 3), mostram diferenças estatisticamente significantes, quando analisaram a ressecabilidade do tumor e a sobrevida, em comparação com quimioterapia, radioterapia ou cirurgia isoladamente. Contudo, houve grande variação no estadiamento oncológico (muitos estudos usaram a tomografia para definir metástase ganglionar), na resposta clínica objetiva à indução, nos achados cirúrgicos, na sobrevida e na quimio-toxicidade. Assim, indícios progressivamente mais claros, apesar de ainda considerados experimentais e não definitivos, tendem a confirmar a superioridade do tratamento neoadjuvante. O número de pacientes envolvidos em estudos randomizados foi pequeno, por isso, até o momento, não há nível de evidência científica definido quanto ao



tratamento neoadjuvante em câncer de pulmão. O nítido aumento nas taxas de ressecabilidade tumoral (64% a 77%), nas taxas de sobrevida (25% a 30%) e a ausência de neoplasia em 15% a 20% dos pacientes operados (resposta patológica) são achados que suportam e encorajam o tratamento multimodal seqüencial. Estes resultados iniciais estimulam oncologistas e cirurgiões, em todo o mundo, a envolver seus pacientes em ensaios clínicos controlados.

Tabela 3: Estudo randomizado de quimioterapia neoadjuvante em câncer de pulmão não-pequenas células, estágio IIIA.

Autor	Estádio	Drogas	n	Sobrevida 3 anos	Sobrevida 3 anos	p
				com QT	sem QT	
Pass	IIIA (N2)	EP	28	46%	21%	0,12
Rosell	IIIA (N2)	IMP	60	30%	0%	<0,05
Roth	IIIA (N2)	ECP	60	56%	15%	<0,05
Yoneda	IIIA/B	Vind+P	83	37%	40%	0,23
Depierre	II/IIIA	IMP	355	52%	41%	0,09

E=etoposide; P=cisplatina; I=ifosfamida; M=mitomicina; C=ciclofosfamida;  
Vind=vindesina;  
QT=quimioterapia

As baixas taxas de controle local da doença (15% de resposta patológica) associadas às altas taxas de recidiva local são a base para considerar a radioterapia no contexto da terapia neoadjuvante. Contudo, o impacto da combinação seqüencial ou concomitante ainda não foi mensurado quanto à sobrevida e morbidade, em estudos fase III.

Algumas populações de pacientes parecem ter o benefício da quimioterapia de indução já estabelecida: os portadores de metástase em linfonodos na janela aorto-pulmonar e os portadores do Tumor de Pancoast. Ao contrário, surgem questionamentos deste esquema em pacientes com perspectivas de pneumonectomia. Numa recente revisão do grupo de

Marseille (Doddoli, et al, 2004) 100 pacientes consecutivos, que foram submetidos à quimioterapia de indução, seguidos de ressecção com pneumonectomia, foram analisados retrospectivamente quanto a morbi-mortalidade. Todos os pacientes foram tratados com base de cisplatina, 2 a 4 ciclos, e em 30 casos a radioterapia foi associada. A mortalidade em 30 dias foi 12% e em 90 dias 21%. A sobrevida estimada em 3 e 5 anos foi de 35% e 25% respectivamente. Os eventos cardíaco-pulmonares foram fatores determinantes de elevadas taxas de mortalidade. Os autores concluem que pneumonectomia após terapia de indução é um procedimento de alto risco, com benefício incerto na sobrevida. O restadiamento rigoroso nesta população é fundamental para evitar a cirurgia em pacientes que não obtiveram resposta à indução.

Assim, com as recentes evidências da quimioterapia adjuvante, surgem dúvidas quanto ao manejo ideal do paciente portador de doença em estágio IIIA, com linfonodo metastático, sem doença extra-capsular e/ou em uma ou duas estações linfáticas. Seria este o grupo de paciente inicialmente cirúrgico, seguido de quimioterapia adjuvante?

As taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à quimioterapia de indução são inerentes a cada esquema e variam de 10% a 15%. A mielossupressão, a leucopenia febril e sintomas do trato gastrointestinal são as toxicidades mais relatadas. A associação ou não da radioterapia ao esquema de indução persiste uma incógnita. Não dispomos de um método objetivo para avaliar as complicações pós-operatórias relacionadas a este esquema terapêutico, porém, quando a quimioterapia de indução é realizada concomitante com a radioterapia, há aumento na morbi-mortalidade operatória.

#### Considerações finais

O carcinoma brônquico é o de maior mortalidade, por isso, mesmo modestos ganhos em sobrevida, podem beneficiar um grande número de pacientes. Pode-se concluir, que existe forte evidência científica que suporta o tratamento multimodal do câncer de pulmão não-pequenas células estágio IB, IIA, IIB e IIIA. Não há dúvidas quanto ao manejo dos três primeiros grupos, contudo, a heterogeneidade dos pacientes que compõe o grupo IIIA, associado a deficiências metodológicas dos trabalhos (como o número reduzido de pacientes incluídos em ensaios clínicos, vieses de seleção e outros) exigem a realização de mais estudos com delineamento adequado para estabelecer a rotina de tratamento desta população. São questões ainda a serem respondidas: Qual o subgrupo de pacientes

portadores de N2 que se beneficiarão do tratamento adjuvante ou do neoadjuvante? Qual a combinação ideal de drogas e quantos ciclos?

#### Bibliografia

- 1- Bueno R , Richards WG , Swanson SJ , Jaklitsch MT , Lukanich JM , Mentzer SJ , Sugarbaker DJ . Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg.* 2000 Dec;70(6):1826-31.
- 2- Depierre A , Milleron B , Moro-Sibilot D , Chevret S , Quoix E , Lebeau B , Braun D , Breton JL , Lemarie E , Gouva S , Paillot N , Brechot JM , Janicot H , Lebas FX , Terrioux P , Clavier J , Foucher P , Monchatre M , Coetmeur D , Level MC , Leclerc P , Blanchon F , Rodier JM , Thiberville L , Villeneuve A , Westeel V , Chastang C ; French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):247-53.
- 3- Gamaz M, et al. A retrospective analyses to evaluate chemotherapy after radical surgery on survival and disease recurrence in patients with stage! II, IIIA, non-small cell lung cancer. Abstract presented at ASCO 2004 Annual Meeting, New Orleans, Louisiana. [www.asco.org](http://www.asco.org)
- 4- Hicks R, et al. Clinical impact of 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A prospective study. Peter MacCallum Cancer Institute, Melbourne, Australia. Vol 19, No1, january 2001. Abstract presented at ASCO 2004 Annual Meeting, New Orleans, Louisiana. [www.asco.org](http://www.asco.org)
- 5- Le Chevalier T for the IALT Investigators. Results of the randomized International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy (CT) vs. no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *N Engl J Med.* 2004;350:351-360. [Abstract](#)
- 6- MacManus MP, et, al. Positron Emission Tomography is superior to Computed Tomography Scanning for response assessment after radical radiotherapy or chemotherapy in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. Peter MacCallum

Cancer Institute, Melbourne, Australia. Vol 21, No7, april 2003. Abstract presented at ASCO 2004 Annual Meeting, New Orleans, Louisiana. [www.asco.org](http://www.asco.org)

7- Miyoshi S, et al. Jpn Thorac Cardiovasc Surg. 2004 mar;52(3):120-6.

8- 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. BMJ. 1995;311:899-909.

9- Pass HI , Pogrebniak HW , Steinberg SM , Mulshine J , Minna J .Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. Ann Thorac Surg 1992;53:992-8.

10- Ramalingam S, Belani CP. State of the Art Chemotherapy for advanced NSCLC. Seminars in Oncology, vol. 31, No1, Suppl 1 (february), 2004:68-74.

11- Rosell R , Gomez-Codina J , Camps C , Maestre J , Padille J , Canto A , Mate JL , Li S , Roig J , Olazabal A , et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in-patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1994 Jan 20; 330(3):153-8.

12- Roth JA , Fossella F , Komaki R , Ryan MB , Putnam JB Jr , Lee JS , Dhingra H , De Caro L , Chasen M , McGavran M , et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1994 May 4;86(9):673-80.

13- Sandler AB, et al. Phase III trial of Gemcitabine plus Cisplatin versus Cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic Non-Small- Cell Lung Cancer. Indiana University, Indianapolis, IN. Vol.18, No1, 122-130. Abstract presented at ASCO 2004 Annual Meeting, New Orleans, Louisiana. [www.asco.org](http://www.asco.org)

14- Scagliotti GV, Novello S. Efficacy of Neoadjuvant Strategies with Gemcitabine and other chemotherapy in resectable NSCLC: A combined modality approach. Seminars in Oncology, vol 30, No4, Suppl 10 (august), 2003:13-18.

15- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al.; Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1453-1461.

- 16- Smith W, Khuri FR. The care of the lung cancer patient in the 21st century: a new age. *Seminars in Oncology*, vol 31, No2, Suppl 4 (April), 2004:11-15.
- 17- Strauss G, Herndon J, Maddaus M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23(suppl):17.
- 18- Vansteenkiste J, et al. Present status of induction treatment in stage IIIA-N2 NSCLC: a review. *Eur Journal of Cardio-thoracic surg* 13(1998), 1-12.
- 19- Vokes E, Herndon J, Kelly M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) versus CT/XRT alone for regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial analysis of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:616. Abstract 7005.
- 20- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23(suppl):17.
- 21- Yang H, et al. A meta-analysis of systematic lymph node dissection in resectable NSCLC. Abstract presented at ASCO 2004 Annual Meeting, New Orleans, Louisiana. [www.asco.org](http://www.asco.org)