

A neoadjuváns terápia szerepe a lokálisan előrehaladott, III. stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegek kezelésében

Balikó Zoltán, Sárosi Veronika

Baranya Megyei Kórház, Tüdőgyógyászat, Pécs

A dolgozat célja: elsősorban az elmúlt 10 év során a lokálisan kiterjedt, III. stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegek neoadjuváns kezelésével nyert tapasztalatok elemzése. Módszer: 51 közlemény (elsősorban retrospektív és prospektív tanulmányok, valamint review-k) áttekintése a neoadjuváns kezelések hatásosságának megítélése céljából. Eredmények: A III. stádiumú NSCLC betegségben a tanulmányok eltérő neoadjuváns kezelési módokról számolnak be. A közleményekben nemcsak a betegek beválogatása, hanem a kemoterápiás protokollok, a radioterápiával történő kombinálás időzítése és a radioterápia dózisa is heterogének. A legtöbb tanulmány a konkurráló kemoradioterápia előnye mellett szól. A kemoterápiának platina-bázisúnak kell lennie, melyet az újabb szerekkel javasolnak kombinálni. A neoadjuváns kezelést követő műtét biztosítja a legjobb lokális kontrollt. A műtét során lobektómiára, pulmonektómia helyett lehetőség szerint „sleeve” reszekcióra kell törekedni. A legjobb prognosztikai tényező az R0 műtét és a mediastinalis nyirokcsomó-státus alacsonyabb stádiumba kerülése, a downstaging. A betegek legtöbbször távoli áttétek, gyakran agyi áttétek következtében halnak meg, ezért egyre többen javasolják a preventív koponyairradiációt. Következtetések: A jobb összehasonlíthatóság és az egységes terápiára törekvés céljából a III. stádiumú NSCLC esetekben alcsoportok képzésére van szükség. A T4 daganat (a pleuritis carcinomatosa kivételével) inkább lokoregionális betegségnek, az N2/N3 csoport inkább szisztémás megbetegedésnek felel meg. A betegek várható 5 éves túlélésében a bi- vagy trimodális kezelésekkel további 3-7% körüli javulást lehet elérni. Az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni a III. stádium heterogenitását. Nyitott kérdés, hogy a III. stádiumon belül kik járnak jobban a neoadjuváns kezelést követő műtéttel, és mikor kell csak kemoradioterápiát alkalmazni. A downstagingnél külön kell választani a T és az N státust. Itt az ideje a nagy randomizált tanulmányoknak. *Magyar Onkológia 49:161-168, 2005*

Objective: to review the progress achieved in the neoadjuvant treatment of patients with locally advanced NSCLC by evaluating the articles published during the last 10 years. Method: altogether 51 articles (including prospective and retrospective studies, and reviews) were analysed with the intention to evaluate the efficacy of the different neoadjuvant modalities. Results: different types of neoadjuvant treatments were reported. The articles were heterogenous not only in the aspect of the patient populations but also in regard to the treatment modalities and schedules, the mode and timing of combination of chemotherapy with radiotherapy. Most studies support the advantage of chemoradiotherapy. The chemotherapy should be platinum based, and combination with modern drugs as gemcitabine is recommended. Surgery provides the best local control of the disease. Lobectomy, and in special circumstances sleeve resection, are preferred. The best prognostic factors are the R0 resection and the downstaging of the mediastinal lymph nodes. The cause of death is usually progressive disease, often brain metastases. Because of frequent occurrence of brain metastases, preventive cranial irradiation is recommended by many authors. Conclusion: to be able to compare different treatment modalities with consistent patient groups, patients should be classified into well-defined subgroups. T4 tumours (except pleuritis carcinomatosa) behave as locoregional disease, N2/N3 tumours, however, resemble more to systemic diseases. With two- or three-modality treatment, 3-7% improvement can be achieved in the 5-year survival time of patients. Evaluating the results, the heterogeneity of stage III NSCLC should always be kept in mind. It is still unknown to which patients should surgery be offered after neoadjuvant therapy, and who will benefit more from chemoradiotherapy alone. Considering the downstaging effect of the therapy, the tumour and nodal state should be evaluated separately. To answer these questions, it is time to start large randomised studies. *Balikó Z, Sárosi V. The role of neoadjuvant therapy in the treatment of locally advanced, stage III non-small-cell lung cancer. Hungarian Oncology 49:161-168, 2005*

Közlésre érkezett: 2005. március 4.

Elfogadva: 2005. június 1.

Levelezési cím: Dr. Balikó Zoltán, Baranya Megyei Kórház, Tüdőgyógyászat, 7635 Pécs, Ángyán János u.2., Telefon: 72-227-755, Fax: 72-511-250, e-mail: bmktdo@enternet.hu

Bevezetés

A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) patológiai IA., IB., IIA. és IIB. stádiumai esetén műtéti ellátást követően az 5 éves túlélés 70%, 60%, 55% és 40%. A IIIA. és IIIB. stádiumú betegek csak műtéti kezelésével az 5 éves túlélés 15%, csak sugárterápiával 5% (26). Bár a betegség kiterjedése a III. stádiumban is a mellkasra korlátozódik, önmagában alkalmazott műtét esetén nagy a daganat lokális kiújulásának a veszélye, és a betegek többnyire távoli áttétek következtében halnak meg (25).

A mai napig a lokálisan előrehaladott NSCLC esetek terápiás kihívást jelentenek, és a „state of the art” még nem határozható meg. A távoli áttétek jelentkezése miatt a csak sebészi vagy a csak radioterápia elégtelen, egyetlen kezelési módnál a gyógyulási arány igen csekély. A különböző kezelési módok kombinálásának az értelmét a lokális kontroll és a távoli áttétek elpusztítása adja, ezért már az 1980-as évektől mind helyi, mind szisztémás kezelésre törekedtek (21). Kemoterápiára, mely a III. stádiumban hatásosabb, mint a IV. stádiumban (50), a mikrometasztázisok elpusztulhatnak, a lokoregionális daganat zsugorodhat és a daganat reszekábilissá válhat.

A neoadjuváns kezelési módok (preoperatív kemoterápia, kemoradioterápia, radioterápia) – melyeket a magasabbnak talált posztoperatív morbiditás (30–38,5%) és mortalitás (2,5–8%) miatt kezdetben sokat kritizáltak – mára széles körben elterjedtek (45).

A kezelés hatásának megítélésére különböző végpontokat ajánlanak. Van, aki a kezelés eredményének megítélésére nem javasolja a betegek 5 éves túlélési arányát figyelembe venni, mert az első 3 évben sokan meghalnak (45), a terápia hatásának megítélésében azonban az 5 éves túlélési arányt mégsem lehet mellőzni (11). A legtöbben a neoadjuváns kezelés hatására bekövetkező tumorregressziót (a T = tumor megkisebbedését, ill. az N = nyirokcsomó-státusban történő kedvező változást), a downstaginget, mint korai kedvező prognosztikai jelet ajánlják végpontnak.

Ma még mindig nincs határozott vélemény a legjobb neoadjuváns kezelési módokról. A következőkben az NSCLC lokoregionálisan kiterjedt formáinak neoadjuváns kezeléseit, elsősorban az utóbbi 10 évet átfogó irodalmi adatok alapján foglalkozunk össze; 3 prospektív randomizált, 1 fázis I, 1 fázis I/II, 26 fázis II, 8 retrospektív tanulmány, 7 review, 1 ajánlás, 1 metaanalízis és 2 kommentár

Rövidítések:

CR = komplett remisszió, downstaging = alacsonyabb stádiumba jutás, MS = median survival (átlagos túlélés), OS = overall survival (összesített túlélési idő), pCR = patológiailag komplett remisszió, PFS = progression-free survival (progresszió mentes túlélés), PR = parciális remisszió, PS = patológiai stádium, RR = response rate (terápiás válasz), SD = stable disease (stabil állapotú betegség)

szerepel a közlemények között. A Pancoast-tumorról jelen munkánkban nem foglalkozunk.

Az NSCLC stádiumozásának jelentősége

A várható hosszú túlélés szempontjából a legfontosabb prognosztikai tényező a betegség stádiuma (17). 1997 óta a T3N0 már nem a IIIA. stádiumba, hanem a IIB. stádiumba sorolandó (26). IIIA. stádium: T1-3N2M0, T3N1M0; IIIB. stádium: T4N0M0, T1-4N3M0.

Miután a regionális nyirokcsomók érintettségé jobban rontja a prognózist, mint magának a primer tumornak a kiterjedtsége (4), fontos, hogy meghatározzuk a mediastinoscopia helyét a stádiumozásban. Ez azért is fontos, mert a CT diagnosztikus hibahatára elég nagy, a mediastinális nyirokcsomók tekintetében 30% fals pozitívításról és 20% fals negatívításról számolnak be (32). Trodella és mtsai kategorikusan kiállnak a preoperatív mediastinoscopia mellett (45). Yang és mtsai ugyanakkor nem végezték el a mediastinoscopiát akkor, ha több nyirokcsomó meg-nagyobbodása volt látható CT-vel, ill. ha legalább egy nyirokcsomó átmérője meghaladta a 15 mm-t (49).

Ma általában az a vélemény, hogy a mediastinális nyirokcsomók daganatos érintettségét lehetőleg mediastinoscopiaival kell igazolni (4, 34). Ezt az álláspontot az mN2L2/cN2 (minimál N2 = sebészi N2 = a műtét során derül ki a nyirokcsomó-érintettség, okkult N2-nek is nevezik; L2 = két nyirokcsomó-állomás érintett, cN2 = klinikai N2) és az mN2L1 stádium prognosztikai különbsége is támogatja (2). Machtay és mtsai a mediastinoscopiaiától csak akkor tekintettek el, ha az N2 nyirokcsomó átmérője meghaladta a 4 cm-t, vagy ha a betegek klinikailag T3-4 N1-2 stádiumban voltak (24). Több esetben a műtét előtt ismételt (re-do) mediastinoscopiaiát végeznek (14, 20), amit Pitz és mtsai a neoadjuváns kezelés hatására fellépő, az értékelést nehezítő fibrózis miatt határozottan elleneznek (29). Vannak, akik a pontos stádiummeghatározás érdekében thoracotomiát (12), mások thorascopiaiát végeznek (31). A pontosabb preoperatív staging céljából újabban PET-tel folynak vizsgálatok (10, 29, 47).

A III. stádiumú NSCLC neoadjuváns kezelésével szerzett tapasztalatok

Többféle gyógyszer-kombináció, változó dózisok és sémák, eltérő számú preoperatív és posztoperatív ciklusok, a kemo- és a radioterápia változó időzítései kerültek kipróbálásra. Az optimális kezelési mód a III. stádiumban még várat magára (47). A besorolás szerint a T3N1M0 is ebbe a stádiumba tartozik, de a kezelése a IIB. stádiummal egyezik meg (34).

IIIA. stádium

Bár az előbbi megállapítás szerint a IIIA. stádiumról csak mint IIIA. N2 stádiumról beszélhetünk, a tüdőrák-stádiumok 1997-es revíziója előtti megfi-

gyeléseket is felhasználva összefoglalóan a IIIA. stádiumról a következők mondhatók el:

A IIIA. stádiumú daganatok reszekálhatóak, de a betegek műtét utáni túlélése a gyakran előforduló mikrometasztázisok miatt rossz. Azok a beszámolók, melyek a IIIA. stádiumú betegek csak műtėti kezelésével 30%-os 5 éves túléléséről számoltak be, nagy fokban szelektált esetekről szölkak (13). Szigorú feltételek mellett végzett tanulmányok alapján a kombinált modalitású kezelés előnyös lehet IIIA. stádiumban (34). A cisplatin-alapú kemoterápia az 5 éves túlélési időt 10–15%-ról 40%-ig is növelheti (4).

Korábban kimutatták, hogy a CEP (cyclophosphamid, etoposid, cisplatin) kezelés 38%-ban okoz terápia válasz, később számos experimentális és klinikai megfigyelés is arra utalt, hogy a lokális kezelés (műtét, radioterápia) előtt adott szisztémás kezelés növelni tudja az RR-t és megnöveli a túlélést (36). Több II. fázisú tanulmány is a preoperatív kemoterápia előnyét bizonyította, mely jól alkalmazható, toxicitása elfogadható, az RR 50–80% közötti. A kezelésre reagálók több mint 60%-a műtétre kerül, az OS 18 hónap, az MS 27 hónap (5).

A III. fázisú vizsgálatok is amellet szölkak, hogy a legjobb eredmény akkor várható, ha szelektált betegeknél neoadjuváns kezelést adunk kemoterápia vagy kemoradioterápia formájában, melyet műtét követ (34). Műtétnél a legkiterjedtebb mediastinalis nyirokcsomó-samplingre (mintavétel) vagy -diszekcióra (az összes fellelhető nyirokcsomó eltávolítása) kell törekedni (34).

A neoadjuváns terápia 39–77%-os reszekabilitáshoz vezethet, pCR 10–20%-ban fordul elő. A túlélési előny mintegy háromszorosára, az MS 24–27 hónapra növekszik (5, 42, 46). Az 5 éves túlélés komplett reszekció esetén 35% körüli. Ennek ellenére sok az ellentmondás, mert a tanulmányokban kevés (30–50 körüli) a bevont beteg és kiegyensúlyozatlan a karok között a prognózis (24, 42, 46).

A korai és reszekábilis IIIA. stádiumban (T3N1) a műtét a választandó eljárás. Ezzel szemben az alábbiakban részletesen tárgyalta IIIA. N2 stádiumban az indukciós kemo- vagy kemoradioterápia a standard kezelési mód (11).

IIIA. N2 stádium

Az összes NSCLC-s beteg kb. 10%-a az ún. N2 betegség, mely a lokálisan előrehaladott tüdőrák talán legnagyobb kihívása. Mouantain közleménye szerint az 5 éves túlélésük csupán 23% (26). Mások csak műtėti eljárással az 5 éves túlélést 13%-nak találták (25), vannak, akik úgy fogalmazzak, hogy a IIIA. N2 betegek csak műtėti kezelése esetén csupán néhány beteg éli meg az ötödik évet (4, 47). Ezek az ellentmondó adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az N2 betegségen belül homogen alcsoportok kialakítására kell törekedni.

Eberhardt és mtsai áttekintő tanulmánya (10) alapján, ha a mediastinoscopiával bizonyított N2 betegeket vesszük csak figyelembe, akkor a csak kemoradioterápiával szemben a műtėti kiegészí-

tés csekély, de mérhető, 3%-os 5 éves túlélési többletet jelent. A progressziómentes túlélést tekintve a műtėti kiegészítés mindenképpen előnyös. Megjegyzik, hogy az OS és a gyógyulási arány a csak kemoradioterápiával kezeltékben nem tér el a műtėti ellátásban is részesülők (trimodalitású kezelés) eredményeitől. Lehet, hogy van egy alcsoport, akik már a kemoradioterápiától meggyógyulnak, de ezt ma még nem tudjuk meghatározni. Végül is a trimodalitású eljárás trendje jobb, de törekedni kell a minél több tüdőt megtartó műtétekre, kivéve a bulky N2-t (bulky N2 = kiterjedt mediastinalis nyirokcsomó-konglomerátumok), ahol műtét nem javasolt. A bimodális kezelés downstaging hatása jelentős, ilyenkor kevesebb pulmonektómiára kerül sor.

Ha neoadjuváns kezelés nem történik, akkor az N2 betegség komplett reszekciós aránya a jelenlegi 70% helyett csak 18–65% közötti (47).

Mivel a CT csak durva tájékozódásra alkalmas, ezért szövettani bizonyíték szükséges az N2 státus bizonyítására (28). Az N2 csoporton belül több alcsoport különíthető el. A legkedvezőbb forma az m (minimál-) N2, ami alatt a szerzők ebben az esetben azt értik, hogy csak egy pozitív első mediastinalis nyirokcsomószint érintett, kivéteelt képez a subcarinalis régió és a daganat extracapsularis terjedése. Ebben az esetben a csak műtėti kezeléssel az 5 éves túlélés 30% is lehet. Ezzel szemben a „bulky” vagy több nyirokcsomószintet érintő daganatterjedés a legrosszabb kórforma (47).

Robinson és mtsai a heterogén N2 betegséget a következő alcsoportokba javasolják sorolni (34):

IIIA1: csak a sebészi minta patológiai feldolgozása során (patológiai staging) mutatható ki nodális érintettség,

IIIA2: a műtét során (sebészi staging) egyetlen nodális érintettség derül ki,

IIIA3: nodális metasztázis (egy vagy több), mely már a preoperatív staging során kiderül,

IIIA4: „bulky” N2.

Az alcsoportokhoz illeszkedő kezelésre tett javaslatuk:

IIIA1-2: ún. incidentális (a reszekált specimenben a szövettani feldolgozás során derül ki a daganatos érintettség) vagy okkult (a műtét alatt derül ki az egyetlen nyirokcsomó-állomást érintő daganatosan involvált nyirokcsomó) N2. A tervezett tüdőműtét során mediastinalis lymphadenectomiát kell végezni (C evidencia). Egyébként minden tüdőreszekciós műtétnél el kell végezni a legteljesebb nyirokcsomó-diszekciót (A evidencia) (34).

Műtėti N2 esetén a posztoperatív mediastinalis radioterápia jó lokális kontrollt biztosít. Bunn és mtsai szerint (4) a posztoperatív sugárterápia a daganatos kiújulást 20-ról 5%-ra csökkenti, de a PORT study-ra (40) hivatkozva elfogadhatónak tartják a várakozó álláspontot is.

Potenciálisan reszekábilis N2: IIIA3: a nyirokcsomó-érintettséget mediastinoscopiával kell igazolni, és ha így derül ki az N2 státus, akkor a műtét előtt mindenképpen neoadjuváns kezelést

kell alkalmazni, melyet később, szelektált esetben, definitív műtét követ (a bimodalitású és a trimodalitású kezelés jobb, mint a csak műtéti el-látás – A evidencia) (34). Kombinált kemo-és/vagy kemoradioterápia javasolt, mellyel me-nőhet az operabilitási arány és a túlélés. A subcarinalis nyirokcsomó daganatos érintettsége esetén általában rosszabb a prognózis, és akkor is rosszabb, ha magas lokalizációjú nyirokcsomó érintett. A többszintű nyirokcsomó-érintettség rossz prognózist jelent, viszont ha csak egy nyi-rokcsomó érintett, akkor ennek a lokalizációja nem tűnik prognosztikailag fontosnak (kivéte-l a subcarinalis nyirokcsomó). A betegeket célszerű-nek tartják klinikai tanulmányokban kezelni (B evidencia) (34).

A neoadjuváns kezelés után több műtéti sző-vődmény várható. Ha inkomplett reszekció törté-nik, akkor a betegek prognózisa rossz, minden-képpen el kell kerülni a „debulking” eljárásokat. Ahol a műtét során nem lehet eltávolítani a tu-mort, vagy ahol reziduális nyirokcsomó-érintet-tségre derül fény, ott posztoperatív radioterápia javasolt. Bulky N2 esetén reszekció ne történjen, a műtéttel nem jár jobban a beteg. Ilyenkor kom-binált kemoradioterápia a választandó kezelés (A evidencia) (34).

Andre és mtsai is az N2 stádium szubklasszifi-kációjának a jelentőségét hangsúlyozzák (2). Ta-nulmányukban 702 franciaországi beteg retros-pektív elemzése alapján az mN2 stádiumú bete-gek 5 éves túlélése 30% volt. A daganatosan érintett mediastinalis nyirokcsomók számára és szintjére, mint fontos prognosztikai tényezőre, hívják fel a figyelmet. Szerintük az mN2L2 (L2 = két nyirokcsomó-állomás érintett) prognózisa a cN2 (CT alapján, azaz klinikai N2)-höz hasonlóan alacsony (5 éves túlélés 11% és 7%), és eltér az mN2L1-től, ahol a csak sebészi ellátással az 5 éves túlélés 34%. Ezért a nyirokcsomó-érintettség preoperatív meghatározását igen fontosnak tart-ják. Véleményük szerint mN2L1 esetében a csak sebészi ellátás a választandó modalitás. A másik két esetben a neoadjuváns kemoterápia javítja a túlélést (az 5 éves túlélés a csak sebészi ellátás 5%-áról 18%-ra emelkedik). Ezzel együtt ezeknek az alcsoportoknak a kórlefolyása inkább a IIIB. stádiumhoz hasonlít, azaz ezek a betegek valószí-nűleg csak kemoradioterápiára szorulnak. Grannis a közleményhez csatlakozó kommentár-jában is az alcsoportok képzésének fontosságát emeli ki (18).

A heterogénnek minősített N2 betegség ese-tén Suzuki és mtsai is hangsúlyozzák az alcso-portképzés jelentőségét (43). Szerintük az alsó mediastinalis szintek nyirokcsomó-érintettsége az alsó lebenyi daganatokhoz hasonlóan rosszabb prognózisú.

Homogén csoportú IIIA. N2 betegség kezelé-séről számolnak be Voltolini és mtsai (47). Az 1997-es TNM beosztás alapján T1-3N2, cN2 alap-ján választották ki a betegeket. 3 ciklus gemcita-bin/cisplatin indukciós kezelést adtak, majd 2-4 hét múlva restaging történt. Ha a reszekció komplett volt és a nyirokcsomók tumormentes-

nek bizonyultak, akkor további kezelés nem tör-tént. Inkomplett reszekció vagy nodális pozitivi-tás esetén radioterápiát alkalmaztak (59,4 Gy). A műtét során nyirokcsomó-disszekcióra töreked-tek. Aki nem volt alkalmas műtetre, azok 59,4 Gy dózis radioterápiában részesültek. Az OMS 18 hó-nap, a műtetre kerültek MS ideje 21 hónap volt. Akiknél nem került sor műtetre, 27 hónapon be-lül valamennyien meghaltak. Ahol a műtétnél az N státusban downstaging következett be, ott sok-kal jobbak voltak az eredmények (a 3 éves túlélés 59% volt a másik csoport 0%-ával szemben). A legfontosabb prognosztikai jel a patológiai down-staging volt. Akiknél a műtét során nem találtak daganatosan érintett nyirokcsomót, azoknál a túl-élés négyszer jobb volt, mint akiknél találtak. Azoknál, akiknél nem találtak patológiai down-staginget, a sebészi ellátás semmilyen előnnyel nem járt. Eredményeik biztatóak voltak, a cN2 státus és a patológiai többszörös nyirokcsomó-érintettség esetén a csak sebészi vagy csak radio-terápia melletti 15%-os 2 éves túléléssel szemben az általuk alkalmazott kezeléssel a betegek 3 éves túlélése 30% volt (47).

Sonett és mtsai heterogén N2 csoportban kon-kurráló kemoradioterápiával (túlnyomórészt car-boplatin/paclitaxel), kuratív dózisú sugáradagok-kal kezelték a betegeket. A patológiai negatív mediastinalis nyirokcsomó-státus esetén az átlag-os túlélés 53 hónap, az 5 éves túlélés 46,2% volt. A mediastinalis nyirokcsomók „sterilizálását” talál-ták az egyedül hatásos jó prognosztikai jelnek (39).

Hasonlóan jó eredményt értek el az EORTC 08955 II fázisú tanulmányban is (50). Az N2 státust biopsziával bizonyították. A kemoterápia után nem ismételték meg a mediastinoscopiát. Neo-adjuvánsként csak kemoterápiát (gemcitabin/cis-platin) alkalmaztak, az RR 70,2%, a reszekabilitás 94%-os volt, 71%-ban komplett reszekció történt. Ebben az esetben is a nyirokcsomó-downstaging volt a legfontosabb prognosztikai tényező. Az átlag-os túlélés 18,9 hónapnak bizonyult.

Lorent és mtsai (23) 7 éves prospektív tanul-mányukban 3 ciklus kemoterápiát (vindesin/i-fosfamid/cisplatin) adtak a műtét előtt, a kemo-terápia RR-je 54% volt. A műtetre került betegek-nél 89%-os volt a komplett reszekció. Az összesí-tett átlagos túlélés 24 hónap, a 2 éves túlélés 51%, az 5 éves túlélés 21% volt. Az indukciós té-rápiára választ adók esetében az eredmények lé-nyegesen jobbak voltak, az átlagos túlélés 38 hó-nap, a 2 és az 5 éves túlélés 68 és 30% volt. A mű-tetre kerülteknél még jobb értékeket találtak, eb-ben az esetben az MS 45 hónap, a 2 és az 5 éves túlélés 68% és 35% volt. Véleményük szerint cisplatinnak korszerűbb kemoterápiás szerekek-kel (gemcitabin, docetaxel, paclitaxel) való kombiná-lásától az eredmények további javulása várható. A kemoterápiára a mellkasi CT alapján stabil ál-lapotú esetekben is tudtak reszekciót végezni, te-hát SD-nél is műtétet kell választani. Azokban az esetekben, amikor nem értek el mediastinalis downstaginget vagy subcarinalis nyirokcsomó-érintettséget találtak, ott radioterápiát végeztek. A downstaging mellett fontos prognosztikai té-

nyezőnek tartják az indukciós kemoterápiára adott választ (az indukciós kezelésre reagálók 5 éves túlélése 30% volt a nem reagálók 9%-ával szemben). A késői távoli áttétek közül kiemelik az agyi áttétek jelentőségét.

Bueno és mtsai cervikális mediastinoscopiával, bal felső lebeny daganata esetén anterior mediastinotomiával bizonyított N2 stádiumú betegek többségénél neoadjuváns kemoterápiát alkalmaztak, radikális műtetet és mediastinalis nyirokcsomó-diszekciót végeztek. Az N0 downstage esetekben az 5 éves túlélés 35,8% volt, az MS 21,3 hónap. A lobektómiában részesült betegek prognózisa jobb volt. Szerintük a hosszú túlélés szempontjából a sebészi reszekciónak meghatározó szerepe van (3).

Meglepő módon Nagai és mtsai a neoadjuváns (3 ciklus cisplatin/vindesin) kemoterápiának randomizált tanulmányban nem találták előnyét (27).

IIIB. stádium

Az 1990-es évek végéig a sebészi vagy belgyógyászati okokból nem reszekábilis III. stádiumú betegeket csak sugárkezelésben részesítették, mellyel a hosszú túlélésük 3–7% volt. Ezenél a betegeknél az utóbbi években már kombinált modalitású kezelést alkalmaznak. A kemoradioterápia előnyét a csak sugárkezeléssel szemben több tanulmány bizonyította (A evidencia) (19), 3 további tanulmány pedig a konkurráló kemoradioterápia előnyét mutatta ki (22). Vokes és mtsai empirikusan meghatározott adagban adtak gemcitabint (48). A szövődmények közül a szignifikáns oesophagitisre hívják fel a figyelmet. Gandara és mtsai jónak találták a konszolidációs kezelést; radioterápiával konkurrálóan alkalmazott cisplatin/etoposid után konszolidációs kezelésként docetaxelt adtak (15, 16).

Galetta és mtsai prospektív II. fázisú vizsgálat keretében trimodalitású kezelésben részesítették IIIB. stádiumú betegeiket. A kemoterápia (cisplatin/5-fluorouracil) után teljes dózisú radioterápiát, majd ismét kemoterápiát adtak. N3 (ellenoldali nyirokcsomó-érintettség) esetben re-do (ismételt) mediastinoscopiát végeztek. A teljes populációra nézve a reszekabilitási arány 53,8% volt. A műtetre kerültek reszekabilitása 95,4% volt. Az 5 éves túlélés a reszekciós műtétben részesültek esetében 38%, az MS 31,2 hónap volt (14).

Pitz és mtsai IIIB. stádiumú betegeknél 3 ciklus gemcitabin/cisplatin kezelést adtak, majd restaging történt, melynek re-do mediastinoscopia is része volt. Ha ez pozitívnak bizonyult, akkor 54 Gy radioterápiát alkalmaztak, ha negatív, akkor műtetet végeztek. Az OMS 15,1 hónap, az 1, 2 és 3 éves túlélés 60%, 25% és 15% volt. Ha CR/PR esetben történt műtét, akkor az MS 21,5 hónap volt. A neoadjuváns kemoterápiában részesült T4N0 (kivéve a pleuritis carcinomatosát) és az N2/3 csoport között a túlélésében nem találtak szignifikáns eltérést (29).

Gondosan válogatott esetben IIIB. stádiumban is sor kerülhet műtetre, egyébként a kemoradio-

terápia a választandó kezelési mód. Ma azonban még nem ismert olyan III. fázisú tanulmány, amely alapján eldönthető lenne, hogy a neoadjuváns kezelés műtéttel jobb eredményhez vezet-e, mint önmagában a kemoradioterápia. Ezzel szemben T4 (kivéve a pleuritis carcinomatosát), esetleg azonos lebenyi nyirokcsomó-érintettség esetében esetleges reszekció megítélése céljából sebészi konzultációt javasolnak (B evidencia) (19).

Rendia és mtsai centrális lokalizációjú T4 stádiumú esetekben az indukciós kemoterápia (mitomycin/vinblastin/cisplatin) eredményességéről számoltak be (31). 73%-ban tudtak műtetet végezni, 63%-ban komplett reszekció történt. A komplett reszekción átesett betegek 4 éves túlélése 30,4% volt az összes beteg 19,8%-os túlélésével szemben.

Ma még mindig kérdéses ezeknek a betegeknek az optimális ellátása, de az már megállapítható, hogy önmagában a radioterápiától nem várható jó eredmény.

Az összevontan IIIA. és IIIB. stádiumú betegekkal végzett tanulmányok eredményei

Mivel Rossell et al (35) 1994-es anyagában műtét után gyakori volt a daganat lokális kiújulása, ezért már korán felmerült, hogy a kemoterápia mellé a radioterápiát is célszerű bevonni a preoperatív kezelésbe (21). Ennek ellentmondtak Martin és mtsai megfigyelései, akik azt találták, hogy bár a radioterápia mellett több volt a patológiai komplett remisszió és csökkent a daganat lokoregionális visszatérése, a radioterápia nem befolyásolta a túlélést (25).

Ma a lokálisan kiterjedt, III. stádiumú NSCLC neoadjuváns kezelésekként a legjobb modalitásnak a kemoradioterápiát tartják (1, 6, 8-10, 14, 20, 21, 24, 25, 30, 32, 34, 39, 41, 42, 44, 45, 49, 51). Az ún. N2 betegségben (IIIA. N2) sokan önmagában adtak kemoterápiát (34, 47, 50), de ezekben a kórformákban is látványosan a legjobb eredményt a preoperatív kemoradioterápiával érték el (39). A radioterápia a lokális kontroll miatt fontos, a kemoterápia pedig csökkenti a távoli áttétek fellépésének gyakoriságát, az agyi metasztázisok kivételével (6, 8). A késői agyi metasztázisok miatt egyre többen hangsúlyozzák a preventív koponyabesugárzás jelentőségét (5, 6, 16, 29, 47).

A kemoterápiát illetően megoszlanak a beszámolók: neoadjuváns kemoterápiaként cisplatin/elnyújtott adagolású orális etoposid (6), ifosfamid/carboplatin/etoposid (44), mitomycin/vinblastin/cisplatin (25), gemcitabin/cisplatin (5, 49); radioterápiával együtt (konkurráló módon) adva napi kisadagú cisplatin (49), cisplatin/etoposid (30), carboplatin/ifosfamid/etoposid (20), cisplatin/vinblastin/fluorouracil (41), docetaxel/cisplatin (21), cisplatin/paclitaxel (8, 32) docetaxel/carboplatin (51) szerepelnek a közleményekben. A kemoterápiás ciklusok száma 2 (20) és 3 (30) között változik.

A radioterápia és a radioterápia egymáshoz viszonyított adásának a módja is változó. Volt, ahol az indukciós kemoterápiát konkurráló ke-

moradioterápia követte (6, 8, 20), volt, ahol a kemoterápiát és a radioterápiát szekvenciálisan adták (44). Vannak, akik a konkuráló kemoradioterápia előtt azért nem javasolják az indukciós kemoterápiát, mert ilyenkor már nem lehet a szükséges dózisokat megadni (16). Jónak tűnik a konkuráló kemoradioterápia után alkalmazott konszolidációs kezelés docetaxellel (10, 15, 16).

Vannak, akik határozottan ellenzik a kemo- és a radioterápia egyidőben (konkuráló módon) való adását, a besugárzás befejezése után egy héten belül nem adnak kemoterápiát (5). Ennek ellenére legtöbbször ma már konkuráló kemoradioterápiát alkalmaznak, egyre többször konformális módon 3D tervezéssel (10). Ezzel a modalitással jobb a lokoregionális kontroll, javul a túlélés, de a kezelés toxicitása, bár elviselhető mértékben, megnő (10).

A radioterápia dózisa változó, legtöbbször 30-40 Gy-t javasolnak (20, 32). Vannak azonban, akik kuratív dózisú radioterápiát adnak kemoterápiával konkuráló módon (39, 30).

Több közlemény szerint a hiperfrakcionált radioterápia a betegeknek további előnyt nem jelent (21, 32, 49), és a CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy) sémát sem tartják előnyösnek (19).

Thomas és mtsai tanulmányában (44) a neoadjuváns kezelés mortalitása indukciós (carboplatin/ifosfamid/etoposid), majd konkuráló kemoradioterápia (radioterápia 45 Gy) esetében 9% volt (44), más esetben sem közöltek 10%-ot meghaladó mortalitást.

A radikális sebészi ellátástól várható a legjobb lokális kontroll. Azoknál a betegeknél várható a legjobb túlélés, akiknél a műtét során a legkifejezettebb a downstaging. A műtét során a lobektómiát preferálják (45). Miután a patológiai feldolgozás nem korrelál a mellkasi CT-lelettel, a stabil állapotú betegek műtete is indokolt (8). Mindazonáltal a heterogén III. stádiumú betegek vizsgálataiból nem lehet meggyőző eredményre jutni, amit az is igazol, hogy voltak, akik a sebészi terápiától nem láttak előnyt (41).

Eberhardt és mtsai áttekintő tanulmányukban megállapítják, hogy amellelt, hogy a III. stádiumban a legjobb eredmények konkuráló kemoradioterápiával érhetők el, a sebészi terápia hatásossága ma még nem ítéltető meg (10).

A neoadjuváns kezelés RR-je a közleményekben 63,5 és 73% között változik (20, 21, 45, 49). A műtetre került betegek aránya is igen változó, 31 és 69% közötti (5, 49). A komplett reszekciós arány is szélsőséges, 27%-50%-tól (30, 49) 92,5%-ig (20) változik, többnyire 70% felett van (5, 8, 9, 21, 25, 32, 41, 45). A műtét során észlelt downstaging arányát 31 és 75% között találták (20, 21, 32, 45). Az OMS szélső értékei 16 és 37 hónap (6, 8, 20, 30, 49). A műtetre kerültek MS értékei is szórtnak, van, ahol 10 hónapnak találták (1), a legtöbb esetben 22-25 hónap (20, 25, 32, 44), pN0 (downstage) esetben 30 hónap (1), p0-I (downstage) stádiumban 32,5 hónap volt (45). Az előrehaladottabb kórfarmákban az MS érthetően alacsonyabb volt (25, 41, 44).

Az 1 éves túlélés 65% körüli (6, 8, 30, 41, 49), a 2 éves túlélés 34 és 61% közötti (6, 30, 32, 49), ahol külön értékelték a IIIB. stádiumot, ott a 2 éves túlélés rövidebb, 17% volt (32). A 3 éves túlélés operáltak esetében jóval magasabb, mint a műtetre nem kerülő eseteké, 22% és 66% (!) között változik (1, 6, 8, 20, 21, 30, 45), pN2 esetén alacsonyabb, 18% volt (1). Volt, ahol az összesített túlélés elérte a 30%-ot is (20).

Megbeszélés

A III. stádiumú NSCLC optimális kezelési módját még meg kell határozni. A legtöbb esetben kevés a bevont beteg, és a követési idő sem elégséges ahhoz, hogy a multimodalitású kezelés előnyeit meg tudjuk ítélni. Mivel a betegek többsége távoli metasztázisban hal meg, ezért növelni kellene a kemoterápia hatékonyságát (25).

Melyik a választandó kemoterápia? Mindenképpen platina-alapú legyen, melyet az újabb kemoterápiás szerekkel, pl. gemcitabinnal (5, 29, 49) célszerű kombinálni. Az is kérdéses, hogy hány ciklusban adjuk a kemoterápiát. A legtöbb esetben 3 ciklus kemoterápiát adnak.

Általában a neoadjuváns kezelés befejezése után 20-30 nappal kerül sor műtetre (45). Kérdés, hogy a neoadjuváns kemoterápia fokozza-e a műteti szövődmenyeket? Voltak, akik az infekciós szövődmenyek növekedését találták (33). Mások nem tapasztalták a műteti szövődmenyek halmozódását (34, 37). Nem várható több műteti szövődmeny akkor, ha a súlyos komorbiditásban szenvedő betegeket kizárják a műtéttől. Sonett és mtsai még a kemoterápia után adott kuratív dózisú radioterápiában részesülő betegeknél sem találtak több műteti szövődmenyt (38). Ezzel szemben, éppen a várható műteti szövődmenyek miatt Rendina és mtsai T4 betegek esetében kifejezetten ellenzik a preoperatív radioterápiát (31). A műteti szövődmenyek közül kiemelhető a bronchopleuralis fistula, többek között ezért is javasolják, hogy a pulmonektómia helyett lehetőség szerint sleeve reszekció történjen (32).

Mi legyen a tanulmány végpontja? Lehet a reszekabilitás, lehet a patológiai komplett válasz. A reszekabilitás fontos, azonban a legkövetkezősebb jó prognosztikai végpontnak a primer tumor vagy a mediastinalis nyirokcsomók pCR-je bizonyult (13, 32). Helyettesítő végpontnak legtöbbször a downstaginget javasolják (7, 11, 29).

Ismételten felvetik a profilaktikus agyi besugárzás fontosságát, mivel a legtöbb távoli áttét agyi metasztázis (5, 6, 16, 29, 47).

Mivel a CT nem igazán alkalmas a neoadjuváns kezelést követő restagingre, ezért a stabil állapotú betegeket is meg kell operálni (23).

A preoperatív sugárterápia dózisában sincs egyetértés. Van, aki szerint 45 Gy fölé semmiképpen nem szabad menni (4). 45 Gy-t adtak műtét előtt Thomas és mtsai (44), D'Angelillo és mtsai (7), valamint Machtay és mtsai (24). A konkuráló radioterápia során általában 30-45 Gy-t adnak (13). Ettől eltérően voltak, akik kuratív dózisú (59 Gy) radioterápia után is különösebb szövőd-

mény nélkül végeztek műtétet (14, 38, 39). A hiperfrakcionált radioterápia nem vált be (13), a CHART kezelést sem javasolják (19).

Még mindig nem ismeretes, hogy kik azok a IIIA., IIIB. stádiumú betegek, akiknek a neoadjuváns kemoradioterápiával javul a betegségmentes túlélése. Számos tanulmány alapján azonban már megállapítható, hogy akiknél a mediastinumban pCR-t érnek el, és akiknél R0 reszekciót tudnak végezni indukciós kezelés után, azok járnak a legjobban a sebészi ellátással (30, 32). A IIIB. stádiumú betegeknél a neoadjuváns kemoterápiát követő ellátásban a műtét szerepe azonban ma még tisztázatlan (29).

Konklúzió

Az elmúlt 10 évben megtanultuk, hogy a jobb összehasonlíthatóság és az egységes terápiára törekvés céljából a III. stádiumú NSCLC esetekben alcsoportok képzésére kell törekedni. Az alcsoportok képzésére jó példa a IIIA. N2 stádium (34). A T4 (a pleuritis carcinomatosa kivéve) inkább lokoregionális betegségnek, az N2/N3 csoport inkább szisztémás megbetegedésnek tartandó (11).

Történtek előrelépések az elmúlt 10 évben a lokálisan előrehaladott III. stádiumú NSCLC kezelésében? Igen, a betegek várható 5 éves túlélésében a bi- vagy trimodalitású kezelésekkel 3-7% körüli javulást értek el. Az agresszív kezelések azonban nagyobb a kockázata. Meg kellene határozni, melyik betegcsoport jár jobban a sebészi kiegészítéssel, és melyik a csak kemoradioterápiával. A downstagingnél külön kell választani a T és az N státust. Az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni a III. stádium heterogenitását. Itt az ideje a nagy randomizált tanulmányoknak.

Irodalom

- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13:1880-1892, 1995
- Andre F, Grunewald D, Pignon JP, et al. Survival of patients With resected N2 non-small-cell lung cancer: Evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 18:2981-2989, 2000
- Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 70:1826-1831, 2000
- Bunn PA, Mault J, Kelly K. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: A time for reassessment? *Chest* 117(Suppl.):119S-122S, 2000
- Cappuzzo F, Selvaggi G, Gregorc V, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy for patients with unresectable stage IIIA-bulky N2 and stage IIIB non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 98:128-134, 2003
- Cyjon A, Nili M, Fink G, et al. Advanced non-small cell lung cancer: induction chemotherapy and chemoradiation before operation. *Ann Thorac Surg* 74:342-347, 2002
- D'Angelillo RM, Trdella L, Ramella S, et al. Assessing the value of neoadjuvant chemoradiotherapy and pathologic downstaging in the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:489-490, 2004
- DeCamp MM, Rice TW, Adelstein DJ et al. Value of accelerated multimodality therapy in stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 17-27, 2003
- Eberhardt W, Whilke H, Stamatis G, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 16:622-634, 1998
- Eberhardt W, Gauler T, Hepp R, et al. The role of chemoradiotherapy in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 15(Suppl.):iv71-iv80, 2004
- Eberhardt W, Stuschke M, Stamatis G. Preoperative chemoradiation approaches to locally advanced non-small-cell lung cancer: one man's pride, another man's burden? *Ann Oncol* 15:365-367, 2004
- De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, et al. Thoracoscopic staging of IIIB non-small cell lung cancer before neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg* 64:1409-1411, 1997
- Edelman MJ, Gandara DR, Roach III M et al. Multimodality therapy in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 61:1564-1572, 1996
- Galetta D, Cesario A, Margaritora S, et al. Enduring challenge in the treatment of non-small cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach. *Ann Thorac Surg* 76:1802-1809, 2003
- Gandara DR, Lovato LC, Albain KS et al. Prolonged survival in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) with concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel: a phase II study (S9504) of the Southwest Oncology Group (SWOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:490a(abstr 1916), 2000
- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 21:2004-2010, 2003
- Granetzky A, Striehn E, Bosse U, et al. A phase II single-institution study of neoadjuvant stage IIIA/B chemotherapy and radiochemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 75:1107-1112, 2003
- Grannis FW. Subclassification of N2 non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 19:1228-1229, 2001
- Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, et al. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 123:221S-225S, 2003
- Junker K, Langner K, Klink F et al. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer. *Chest* 120:1584-1591, 2001
- Katayama H, Ueoka H, Kiura K, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 90:979-984, 2004
- Langer CJ. The emerging role of gemcitabine in combination with radiation in locally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 4(Suppl.):S45-S49, 2003
- Lorent N, De Leyn P, Lievens Y, et al. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol* 15:1645-1653, 2004
- Machtay M, Lee JH, Stevenson JP, et al. Two commonly used neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced stage III non-small cell lung carcinoma: Long-term results and associations with pathologic response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:108-113, 2004
- Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES, et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20:1989-1995, 2002
- Mountain CF. Revision of the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997
- Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery

- with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:254-260, 2003
28. Ostoros Gy, Heiler Z, Beálló E, et al. A lokálisan kiterjedt primer hörgőrák N2-es stádiumáról, az N2 betegségről. *Med Thor* 50:557-562, 1997
 29. Pitz CCM, Maas KW, Van Swieten HA, et al. Surgery as part of combined modality treatment in stage IIIB non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 74:164-169, 2002
 30. Pöttgen C, Eberhardt W, Bildat S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIA/IIIB): a pilot phase I/II trial. *Ann Oncol* 13:403-411, 2002
 31. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:225-233, 1999
 32. Rice TW, Adelstein DJ, Ciezki JP et al. Short-course induction chemoradiotherapy with paclitaxel for stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 66:1909-1914, 1998
 33. Roberts JR, Eustis C, Devore R, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 72:885-888, 2001
 34. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 123:202S-220S, 2003
 35. Rosell R, Gomez-Cordina J, Comps R, 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* 330:153-158, 1994
 36. Roth JA, Fossella F, Komaki R, 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* 86:673-680, 1994
 37. Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 71:1105-1112, 2001
 38. Sonett JR, Krasna MJ, Suntharalingam M, et al. Safe pulmonary resection after chemotherapy and high-dose thoracic radiation. *Ann Thorac Surg* 68:316-320, 1999
 39. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78:1200-1206, 2004
 40. Stewart LA, Burdett S, Sonhami RL. Postoperative radiotherapy (PORT) in non-small cell lung cancer (NSCLC). A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RLTS). MRC cancer trials office. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:457A (abstract 1760) 1999
 41. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 10:1237-1244, 1992
 42. Strauss GM. Role of chemotherapy in stages I to III non-small cell lung cancer. *Chest* 116:509S-516S, 1999
 43. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:145-153, 1999
 44. Thomas M, Rube C, Semik M, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:1185-1193, 1999
 45. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA-IIIB) non-small-cell lung cancer: long term results according to downstaging. *Ann Oncol* 15:389-398, 2004
 46. Van Kooten M, Rosenberg M, Orlando M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 20:439-446, 2002
 47. Voltolini L, Luzzi L, Ghiribelli C, et al. Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal down-staging after chemotherapy. *Eur J Cardio-thor Surg* 20:1106-1112, 2001
 48. Vokes EE, Herndon II JE, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 20:4191-4198, 2002
 49. Yang CH, Tsai CM, Wang LS, et al. Gemcitabine and cisplatin in a multimodality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 86:190-195, 2002
 50. Zandwijk Van N, Smit EF, Kramer GWP, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 18:2658-2664, 2000
 51. Wirth LJ, Lucca J, Ostler P, et al. Induction docetaxel and carboplatin followed by weekly docetaxel and carboplatin with concurrent radiotherapy, then surgery in stage III non-small cell lung cancer: a phase I study. *Clin Cancer Res* 9:1698-1704, 2003