

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE PULMÓN: ¿POR FIN UNA PUERTA ABIERTA?

Rosario García-Campelo¹, Diana Dopico¹, Fernando Molina², María Quindós¹, Alberto Carral¹, Isabel Gallegos¹, Margarita Reboredo¹, Guillermo Alonso¹ y L.M. Antón Aparicio¹

¹ Servicio de Oncología Médica. Hospital Juan Canalejo. A Coruña

² Servicio de Neumología. Hospital Comarcal de Monforte. Lugo

Resumen

A nivel mundial el cáncer de pulmón es el más frecuente de todos los tumores y la principal causa de mortalidad por cáncer. La envergadura del problema se refleja en cifras de incidencia y mortalidad: en el 2002 se diagnosticaron un total de 1,35 millones de nuevos casos con una mortalidad cercana a 1,18 millones en todo el mundo¹. El Carcinoma No Microcítico de Pulmón (CPNM) supone el 80- 85% de todas las neoplasias pulmonares, con una supervivencia global a 5 años que no supera el 11%. La resección quirúrgica completa continúa siendo la mejor alternativa de curación para el 30% de los pacientes que se diagnostican precozmente. Sin embargo, el pronóstico se ve ensombrecido por recaídas que ocurren habitualmente a distancia. La quimioterapia adyuvante (postquirúrgica), que tradicionalmente no había demostrado beneficios claros, en estos momentos, y a raíz de los últimos estudios publicados, representa un cambio y un nuevo estándar en la práctica clínica diaria. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia científica disponible en el momento actual la cual apoya la utilización de quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón.

Correspondencia:

Rosario García Campelo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Juan Canalejo.

A Coruña 15006

Email: gcampelo@canalejo.org

Pneuma 2006; 5: 89 - 94

Introducción

El cáncer de pulmón es sin duda la más mortal de las enfermedades malignas. La variante no microcítica constituye el subtipo más frecuente, representando el 80-85% de todos los casos, pero la supervivencia a 5 años continúa siendo pobre a pesar de los avances logrados en los últimos años². Aproximadamente, un 30% de los pacientes son diagnosticados en estadios precoces, y en estos casos la resección quirúrgica radical, constituye no sólo el tratamiento estándar, sino el factor predictivo de supervivencia a largo plazo más importante. Sin embargo, y a pesar de la cirugía completa, el riesgo de recaída y muerte en estos pacientes sigue siendo eleva-

do. Así, la supervivencia a 5 años oscila entre un 67% para pacientes T1N0 hasta un 23% para pacientes con afectación mediastínica homolateral³. Las recurrencias después de la cirugía, ocurren frecuentemente a distancia^{4,5}, y constituyen la principal causa de muerte en estos pacientes. La tabla 1 resume la supervivencia a 5 años y la tasa de recurrencias locales y a distancia tras resección completa en pacientes con CNMP según estadio clínico. A pesar de que el elevado riesgo de recurrencia y muerte tras la resección quirúrgica ha constituido una base racional de suficiente peso para el desarrollo del tratamiento adyuvante en cáncer de pulmón, éste ha sido mucho menos investigado en ensayos clínicos aleatorizados en comparación con el ele-

Tabla 1. Supervivencia a 5 años en pacientes con CPNM según el estadio clínico

Estadio	TNM	SPV 5ª (%)	Recidiva local/ a distancia
I A	T1N0M0	67	10/ 15
I B	T2N0M0	57	10/ 30
II A	T1N1M0	55	
II B	T2N1M0	39	12/ 40
	T3N0M0	38	
III A	T3N1M0	25	
	T13N2M0	23	15/ 60

vado número de estudios de adyuvancia llevados a cabo en otras patologías oncológicas de incidencia tan elevada como el cáncer de mama o colorrectal.

Perspectiva histórica

Históricamente, los estudios aleatorizados de quimioterapia postoperatoria en cáncer de pulmón han fracasado en el intento de demostrar un beneficio clínico. Los primeros trabajos, llevados a cabo en los años 60 y 70, carecían de un diseño adecuado, incluían grupos de pacientes muy heterogéneos y combinaban fármacos de escasa actividad. La siguiente generación de estudios ya incluía esquemas basados en platino (agente todavía hoy considerado como piedra angular del tratamiento citostático) aunque nuevamente defectos en diseño, como el escaso número de pacientes no sobrepasando en su mayoría los 300, no consiguieron demostrar que el uso de la quimioterapia adyuvante aportase un claro beneficio en supervivencia. Y aunque ninguno de estos estudios demostró un beneficio estadísticamente significativo que justificase la indicación de tratamiento adyuvante, un meta-análisis publicado en 1995 sí sugería que la quimioterapia postoperatoria basada en platino aportaba ventajas en supervivencia en pacientes intervenidos quirúrgicamente⁶. Este meta-análisis incluía datos de 14 estudios aleatorizados, con un total de 4357 pacientes, que comparaba cirugía, con cirugía y tratamiento citostático adyuvante en cáncer de pulmón precoz. Seis de estos catorce estudios evaluaban el uso de quimioterapia adyuvante basada en el uso de agentes alquilantes; en estos trabajos, la quimioterapia resultó deletérea, aportando un incremento en el riesgo de muerte de un 15% ($p=0.005$). Por el contrario, entre los ocho estudios restantes, que incluían 1394 pacientes, el uso de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino supuso una reducción del riesgo de muerte de un 13% para los pacientes que recibieron tratamiento complementario. Esta reducción de riesgo, traducida en un incremento absoluto de supervivencia de un 5%, no fue estadísticamente significativa (HR, 0.87; 95%CI, 0.74-1.02; $p=0.08$).

Sin embargo, esta discreta ventaja en supervivencia, ha constituido la base racional para el diseño de todos los estudios posteriores que se han llevado a cabo en la última década evaluando el papel de la quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón.

Apoyando el desarrollo de la quimioterapia postoperatoria, además de los datos del meta-análisis, están las nuevas combinaciones de cisplatino con la llamada tercera generación de agentes citostáticos, que han demostrado mejores datos de eficacia (con tasas de respuestas superiores al 30%) y mejor perfil de toxicidad en estadios avanzados que las viejas combinaciones utilizadas en la mayor parte de los estudios publicados⁷.

Estudios en adyuvancia publicados recientemente con esquemas basados en platino (tabla 2)

ALPI

El estudio italiano ALPI (Adjuvant Lung Project Trial) fue el primer estudio en adyuvancia publicado después del meta-análisis. Un total de 1209 pacientes estadios I, II y IIIA intervenidos quirúrgicamente, son aleatorizados a recibir 3 ciclos de mitomicina con vindesina y cisplatino, o a observación⁸. Después de un seguimiento de 64.5 meses, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes, ni en supervivencia global (HR=0.96, IC 95% 0.81 a 1.13; $p=0.589$) ni en tiempo a la progresión (HR= 0.89, IC 95%, 0.76 a 1.03; $p= 0.128$). Varias son las razones que explicarían este resultado negativo: el bajo cumplimiento de la quimioterapia (sólo 69% de los pacientes recibió los 3 ciclos planeados) o el empleo de un triplete con agentes de actividad subóptima en cáncer de pulmón (en la actualidad sabemos que el uso de tripletes no aporta ventajas en supervivencia pero sí toxicidad en estadios avanzados)⁹.

BLT

El BLT (Big Lung Trial), es un estudio británico en el que se incluyeron 381 pacientes intervenidos quirúrgica-

mente, estadios I-III, aleatorizados a observación o a recibir 3 ciclos de quimioterapia postoperatoria basada en la combinación de cisplatino con alguno de estos cuatro fármacos: vinorelbina, vindesina, mitomicina o ifosfamida¹⁰. La quimioterapia postoperatoria no aportó beneficio ni en supervivencia global ni en intervalo libre de enfermedad. Solamente el 64% de los 192 pacientes del brazo de quimioterapia completaron los 3 ciclos del tratamiento previsto. Con un seguimiento medio de 2.9 años, no se detectaron diferencias entre los dos grupos, con un HR de 1.02 ($p = 0.90$)

IALT

En el estudio IALT (Internacional Adjuvant Lung Trial) se incluyeron 1867 pacientes de los 3300 planeados en el diseño inicial, estadios I, II y III tras resección completa¹¹. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 4 ciclos de quimioterapia con cisplatino combinado con etopósido, vinorelbina o vindesina tras la intervención quirúrgica, o a observación. La radioterapia postoperatoria estaba permitida, en función de la política habitual de cada centro. Durante un período de casi 6 años, 932 pacientes fueron incluidos en el brazo de quimioterapia y 935 en el grupo control. El 10% de los pacientes eran estadio IA, 27% estadio IB, 24% estadio II, y 39% estadio III. Tras 56 meses de seguimiento, la tasa de supervivencia resultó significativamente más alta en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia ($p < 0.03$), con un HR de 0.86 (95% CI, 0.76 a 0.98). La supervivencia a 5 años fue de 50.8 meses en el brazo de quimioterapia y de 44.4 meses en el grupo control, mientras que el intervalo libre de enfermedad fue de 40.2 meses y 30.5 meses respectivamente. El análisis por estadios no identificó ningún subgrupo de pacientes con mayor beneficio del tratamiento adyuvante, aunque sí una tendencia positiva en estadio III, pero no estadísticamente significativa.

CALGB

En el año 2004, se presentó en el Congreso Americano de Oncología, los resultados de un estudio llevado a cabo en el seno del CALGB (Cancer and Leukemia Group B)¹². Trescientos cuarenta y cuatro pacientes estadio IB (T2N0M0) fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de paclitaxel/ carboplatino tras la cirugía versus observación. El tratamiento citostático fue bien tolerado, siendo el efecto secundario más importante la neutropenia grado 3 ó 4 que ocurrió en el 36% de los pacientes, sin que se notificase ninguna muerte tóxica. La supervivencia global fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron quimioterapia ($p = 0.025$), con un beneficio en la supervivencia del 12% a 4 años en los pacientes de la rama experimental. La supervivencia global a 4 años fue del 71% (IC del 95%, 62% al 81%) y del 59% (IC 95%, 50% al 69%) en el grupo de quimioterapia y en el de observación respectivamente. La mortalidad asociada a cáncer de pulmón a 4 años fue

del 15% para los pacientes que recibieron quimioterapia, comparada con un 26% para los pacientes del grupo control.

JBR.10

El Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC), presentó a su vez en el pasado congreso americano los resultados de un ensayo clínico fase III llevado a cabo en 482 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, estadios IB y II, aleatorizados tras la cirugía a observación o a recibir 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con vinorelbina/ cisplatino¹³. El 45% de los pacientes eran estadio T2N0, 40% T2N1 y el 15% T1N1. La toxicidad más frecuente en este estudio fue la neutropenia grado 4, aunque la neutropenia febril afectó a solamente un 7% de los pacientes. Hubo 2 muertes tóxicas relacionadas con el tratamiento citostático (una por neutropenia febril y otra debida a fibrosis pulmonar). La supervivencia global fue significativamente mejor en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia (94 meses versus 73 meses; HR = 0.69; $p = 0.011$). Asimismo, la quimioterapia adyuvante supuso un incremento del 15% en la supervivencia a 5 años (HR = 0.7; $p = 0.012$).

ANITA

Y ya más recientemente, en Mayo de 2005, se presentaron los resultados de un estudio europeo, llevado a cabo en 840 pacientes estadio I (solamente T2N0), II, y IIIA intervenidos quirúrgicamente¹⁴. Los pacientes fueron randomizados a recibir quimioterapia con un esquema basado en la combinación de cisplatino/ vinorelbina por un total de 20 semanas, o a observación tras la intervención quirúrgica. Después de un seguimiento de más de 70 meses, la supervivencia media fue significativamente superior en el brazo de pacientes que recibió quimioterapia: 65.8 meses comparado con 43.7 meses ($p = 0.0131$; HR 1.264 (1.05-1.52). La supervivencia a 2, 5 y 7 años, fue de 68%, 51% y 45% respectivamente. La supervivencia a 5 años para los estadios I, II, IIIA fue de 62%, 52% y 42% en el brazo de quimioterapia comparado con 63%, 29% y 26% en el brazo de observación. En el análisis por subgrupos, los resultados del estudio ANITA, muestran un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a supervivencia para pacientes con estadio II y IIIA intervenidos quirúrgicamente.

ESTUDIOS DE ADYUVANCIA BASADOS EN TEGAFUR

Los estudios llevados a cabo con UFT o Tegafur, una fluoropirimidina oral, se han desarrollado básicamente en Japón. El meta-análisis de 1995, comentado previamente, también incluía los resultados de 3 estudios aleatorizados, incluyendo un total de 818 pacientes. Este análisis reveló un 4% de beneficio en la supervivencia a 5 años, con HR 0.89 (IC 95%, 0.72 a 1.11; $p = 0.30$). Tras este meta-análisis, el mayor estudio llevado a

Tabla 2. Estudios de Quimioterapia Adyuvante basados en esquemas de segunda y tercera generación.

	N	Estadio	Esquema de quimioterapia	Beneficio a 5 años
ALPI	1209	I, II	CDDP + MMC + VDS x 3 vs observación	3%
BLT	381	I - IV	CDDP + VP16 o alc. vinca x 3-4 vs observación	0% a 1 año
KATO	999	I	UFT vs observación	11% en T2
IALT	1867	IB, II, IIIA	CDDP + VP16 o alc. vinca x 3-4 vs observación (VINORELBINA 25%)	4,1%
CALGB	344	IB	CBDC + PACLITAXEL	12% a 4 años
JBR. 10	482	IB, II	CDDP + VINORELBINA	15%
ANITA	840	IB, II, IIIA	CDDP + VINORELBINA	8,6%

cabo con UFT en adyuvancia incluía 979 pacientes estadio I, que tras resección quirúrgica radical podían recibir 2 años de tratamiento con UFT u observación¹⁵. Tras un seguimiento de 6 años, la supervivencia global a 5 años fue del 88% en el grupo que recibió UFT, y 85% en el grupo control ($p=0.047$). En el análisis por subgrupos, el mayor beneficio en la supervivencia fue para los pacientes T2N0. El pasado año, se publicó un meta-análisis analizando la eficacia del UFT postoperatorio¹⁶. Los resultados de este meta-análisis demostraron que la adyuvancia basada en UFT mejora significativamente la supervivencia global, con un HR de 0.74 (IC 95% ,0.61 a 0.88; $p=0.001$). En el momento actual, no disponemos de datos que confirmen el beneficio de UFT postoperatorio fuera de la población japonesa.

Conclusiones y perspectivas de futuro

Los ensayos positivos, publicados hasta la fecha, han demostrado un beneficio en supervivencia que oscila entre el 4 y el 15% a 4-5 años, semejante al beneficio obtenido en cáncer de colon y mama¹⁷, patologías en las que el tratamiento adyuvante está profundamente instaurado.

En cuanto a los subgrupos de pacientes en función del estadio clínico que resultan más beneficiados del tratamiento adyuvante, los estudios ANITA y BR10 usan el análisis por subgrupos, donde parece que el estadio IB no se beneficia del tratamiento adyuvante. Estos datos, que aparentemente resultan contradictorios comparados con los resultados del estudio del CALGB, pueden explicarse por diferencias en los distintos tamaños muestrales y en el número de eventos, siendo el número de pacientes con estadio IB incluidos en el ANITA o en el BR10 probablemente insuficientes para mostrar diferencias estadísticamente significativas. En cuanto al estadio IA, de nuevo el reducido número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos impide en estos momentos extraer conclusiones sobre la eficacia del tratamiento adyuvante. Los datos de los estudios japoneses

basados en UFT como tratamiento complementario, aunque muy esperanzadores, también deberían ser comprobados en población no japonesa, para confirmar el beneficio de este agente en adyuvancia.

Otra de las cuestiones que permanece abierta es la secuencia de la quimioterapia en pacientes con CNMP en estadios precoces: la superioridad de la quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) o postoperatoria, continúa siendo una pregunta sin responder. La quimioterapia preoperatoria ofrece ventajas potenciales sobre la quimioterapia adyuvante: tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica, citorreducción de enfermedad mediastínica voluminosa, mejor aceptación por el paciente y mejor tolerancia y cumplimiento del tratamiento¹⁸. El papel de la quimioterapia neoadyuvante se ha asociado tradicionalmente al estadio IIIA. En estadios precoces se está explorando el papel del tratamiento preoperatorio: en un estudio fase II del grupo Bimodality Lung Oncology Team (BLot), 94 pacientes con estadios T2N0, T1-2N1 y T3N0 recibieron dos ciclos de quimioterapia preoperatoria con paclitaxel/ carboplatino seguido de cirugía y 3 ciclos adicionales del mismo régimen¹⁹. Un 56% de los pacientes presentó respuesta radiológica tras el tratamiento de inducción. El 94% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y esta resección fue completa en un 86% de los casos, con una tasa de respuesta patológica completa del 6%. Depierre y cols. también evaluaron el papel de la quimioterapia preoperatoria en estadios I, II y IIIA en un estudio en el que se incluyeron 323 pacientes aleatorizados a cirugía o a dos ciclos de mitomicina/ ifosfamida/cisplatino seguidos de cirugía²⁰. La mortalidad postoperatoria fue del 4.5% en el brazo de cirugía y del 7,8% en el brazo de quimioterapia preoperatoria. La supervivencia libre de enfermedad fue superior en el brazo de quimioterapia ($p=0.02$). La mediana de supervivencia fue de 26 meses en el brazo de cirugía y de 36 meses en el brazo de quimioterapia de inducción ($p=0.11$). En un análisis exploratorio, en los estadios I y II la supervivencia fue superior en los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria.

Figura 1. Diseño del estudio NATCH.



Datos del estudio llevado a cabo en el seno del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), el estudio NATCH (Neoadyuvant/ Adyuvant Taxol Carboplatin Hope Trial), a punto de concluir la inclusión prevista de 600 pacientes, podrían arrojar alguna luz a una de las preguntas más relevantes en estadios precoces. En este estudio los pacientes son asignados a cirugía sólo, quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía o cirugía seguida de quimioterapia postoperatoria (Figura1).

Con independencia de los resultados de este estudio, en el momento actual, la quimioterapia adyuvante basada en platino debería ser recomendada de forma estándar después de la resección quirúrgica completa, en pacientes que mantengan un buen estado general con un nivel de evidencia 1, siguiendo las recomendaciones del NCCN²¹.

Los resultados del último meta-análisis publicado con los ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante tras resección completa realizados con posterioridad al meta-análisis de 1995, confirman el beneficio en supervivencia de la quimioterapia adyuvante comparada con cirugía (HR 0.872 IC 95% 0.805-0.944; p= 0.001)²². Este meta-análisis incluye un total de 11 ensayos clínicos, con 5716 pacientes, de los cuales 2.873 recibieron quimioterapia adyuvante y 2843 cirugía sola. Ocho ensayos emplearon esquemas basados en cisplatino, mientras que en 5 ensayos se empleó UFT, con aporte estadísticamente significativo en supervivencia de ambas aproximaciones terapéuticas.

Obviamente la adyuvancia no supone la panacea para todos los pacientes con cáncer de pulmón precoz: entre un 23% a 67% están vivos sólo con cirugía y entre un 15% a 55.5% morirán a pesar de la quimioterapia, por lo que el paso siguiente será la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída y que por tanto vayan a obtener el máximo beneficio de la quimioterapia, e intentar personalizar los tratamientos en base a la biología del tumor, con el objetivo fundamental de aumentar la supervivencia con el mínimo impacto en la calidad de vida. En esta línea, la incorporación de nue-

vos agentes llamados “agentes diana”, más selectivos y mejor tolerados, como inhibidores tirosín kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico como el Erlotinib o anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab que bloquea el factor de crecimiento vascular, que ya han demostrado su beneficio en estadios avanzados, y la selección de pacientes en función de criterios moleculares, constituyen en la actualidad las nuevas líneas de investigación en el cáncer de pulmón estadios precoces^{23,24}.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
2. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:209-215.
3. Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
4. Jassem J, Skokowski J, Dxdziuszko R, et al. Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 19:1141-1146.
5. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol* 1994; 2: 1352-8.
6. 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.
7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.

8. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: 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
9. Alberola V, Camps C, Provencio M et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus non-platinum sequential doublets in advanced non-small cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:3207-3213.
10. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer. The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J CardioThorac Surg* 2004; 26:173-182.
11. Arrigada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
12. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, 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. *J Clin Oncol* 2004; 22:621s, (suppl; abstr 7019)
13. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al: A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-2597.
14. Rosell R, De Lena M, Carpathano F et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl 2; abstr Pr3)
15. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350:1713-1721.
16. Hamada C, Ohta M, Wada H, et al: Survival benefit of oral UFT of adjuvant chemotherapy after completely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:A70, (suppl 14)
17. Blum RH. Adjuvant chemotherapy for lung cancer- a new standard of care. *N Engl J Med* 2004; 350:404-405.
18. Rosell R, Font A, Pífarre A, et al. The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage IIIA non-small-cell-lung cancer. *Chest* 1996; 109: S102-S106.
19. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giraux DJ et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 1199:429-439.
20. Depierre A, Milleron B, Moro D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-253.
21. www.nccn.com
22. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:3860-3867.
23. F. A. Shepherd, J. Pereira, T. E. Ciuleanu, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial ASCO *J Clin Oncol* 2004; 15: 7022.
24. Sandler AB, Gray R, Brahmer A et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial- 4599. *J Clin Oncol* 2005; 23:16S