

سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-Small Cell Lung Cancer

إيريك ك. هانسن و دوفني أ. هوس-كوجان

نقاط هامة

- أكثر الأورام غير الجلدية انتشارا في العالم.
- ثاني سرطان في الولايات المتحدة من ناحية الانتشار بعد سرطان البروستاتا عند الرجال وسرطان الثدي عند السيدات.
- أول سبب لوفيات السرطان في الولايات المتحدة وفي العالم كله.
- أكثر من ٩٠٪ من الحالات تكون مصاحبة للتدخين أو التدخين السلبي.
- مستويات العقد الليمفاوية الجراحية ١-٩ تقابل عقد N2.
- ١ = عقد التجويف الدردي العليا. ٢ = العقد التي بجوار القصبة الهوائية من أعلى. ٣ = العقد التي أمام وخلف القصبة الهوائية. ٤ = العقد التي بجوار القصبة الهوائية من أسفل. ٥ = النافذة الأمامية الخلفية. ٦ = العقد التي بجوار الشريان الأورطي. ٧ = العقد التي تحت الجؤجؤ. ٨ = العقد التي بجوار المرئ. ٩ = الرباط الرئوي. ١٠ = العقد التي في مدخل الرئة. ١١ = العقد التي بين فصوص الرئة. ١٢ = العقد الفصية. ١٣ = العقد القطعية. ١٤ = العقد تحت القطعية.
- السرطانة الغدية تمثل ٤٠ - ٥٠٪ من الحالات. وهي غالبا تقع طرفيا ولها قابلية عالية للانتشار (بشكل كبير إلى المخ).

- سرطانة الشعب والحويصلات الهوائية هي نوع من السرطانة الغدية والتي لا تصاحب التدخين. وهي تصاحب المرض السابق في الرئة.
- السرطانة حرشفية الخلايا تقع غالباً في المركز.
- سرطانة الخلية الكبيرة تقع طرفياً. ولها قابلية عالية للانتشار البعيد.
- الأورام السرطاوية تكون نادرة وغالباً تكون داخل الشعب الهوائية ونادراً ما يحدث منها انتشار بعيد.

إجراءات التشخيص

Work up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي متضمناً حالة الأداء وفقد الوزن.
- ثلاثية ورم الشق العلوي = ألم في الكتف وشلل في الضفيرة الذراعية ومتلازمة هورنر (سقوط الجفن العلوي وجفاف العين على نفس الجانب).
- الأبحاث المعملية: صورة دم - وظائف كبد - يوريا وكرياتينين - الكالين فوسفاتيز - لاكتات ديهيدروجينيز
- الأشعة: أشعة سينية على الصدر وأشعة مقطعية على الصدر والبطن لاستبعاد الانتشارات وأشعة مقطعية بالإصدار اليوزيتروني وأشعة رنين مغناطيسي على المخ للأورام التي في المرحلة الأكبر من IIB أو من أجل الأعراض العصبية وأشعة رنين مغناطيسي على مدخل الدر من أجل أورام الشق العلوي.
- الأشعة المقطعية بالإصدار اليوزيتروني من أجل التقييم قبل الجراحة. FEV1 المرغوب أكبر من ٧٥٪ و DLCO أكبر من ٦٠٪.
- الباثولوجي: عمل شفت للوسائل من الصدر في حالات ارتشاح الغشاء البلوري. وبالنسبة للأورام المركزية قم بعمل منظار للشعب الهوائية حيث إن تحليل خلايا البلغم له حساسية بنسبة ٦٥ - ٨٠٪ فقط. وبالنسبة للأورام الطرفية قم بأخذ عينة مع الاسترشاد بالأشعة المقطعية.
- العينة عن طريق منظار التجويف الصدري أو منظار الشعب الهوائية يجب أخذها للتأكد من أي عقد إيجابية في الأشعة المقطعية أو الأشعة المقطعية بالإصدار اليوزيتروني وأيضاً بالنسبة لجميع أورام الشق العلوي. إذا كان الورم T3 أو T1-2 مركزياً قم بعمل منظار لتجويف الصدر من أجل تقييم عقد التجويف الصدري العليا (الدقة ٩٥٪). ومنظار التجويف الصدري العنقي يقيم المستويين الخامس والسادس.

تصنيف المراحل Staging

الورم الأولي Primary tumor

TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه أو ورم ثبت عن طريق وجود خلايا خبيثة في البلغم أو غسيل الشعب الهوائية ولكنه لا يظهر عن طريق الأشعة أو المنظار.

TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.

Tis: ورم موضعي.

T1: ورم ٣ سم أو أقل في بعده الأكبر محاط بغشاء بلوري بدون دليل منطاري على الانتشار إلى حد أقرب من الشعبة الهوائية الفصية (ليس في الشعبة الهوائية الرئيسية).

T2: ورم بأي من المميزات التالية: أكبر من ٣ سم في بعده الأكبر - يتضمن الشعبة الهوائية الرئيسية - أبعد من الجؤجؤ بمقدار ٢ سم - يمتد إلى الغشاء البلوري الخارجي - يصاحبه التهاب رئوي متمد أو انسداد يمتد إلى منطقة مدخل الرئة ولكنه لا يتضمن كل الرئة.

T3: ورم بأي حجم ينتشر مباشرة إلى أي من الآتي: جدار الصدر (متضمنة أورام الشق العلوي) - الحجاب الحاجز - الغشاء البلوري الصدري - غشاء التامور الطرقي - ورم في الشعبة الهوائية الرئيسية أقل من ٢ سم بعيدا عن الجؤجؤ ولكن بدون تضمين الجؤجؤ - تمدد مصاحب للرئة - التهاب انسداد في كل الرئة.

T4: ورم بأي حجم يمتد إلى أي من الآتي: تجويف الصدر - القلب - الأوعية الدموية الكبرى - القصبة الهوائية - المريء - جسم الفقرات - الجؤجؤ - عقد ورمية منفصلة في نفس الفص - ورم ذات ارتشاح خبيث في الغشاء البلوري.

العقد الليمفاوية في المنطقة Regional lymph nodes

NX: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة يمكن تقييمه.

NO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

N1: الانتشار إلى العقد الليمفاوية التي بمدخل الرئة و/ أو العقد التي حول الشعب الهوائية على نفس الجانب والعقد التي بداخل الرئة متضمنة امتدادًا مباشرًا من الورم الأولي.

N2: الانتشار إلى العقد الليمفاوية التي في التجويف الصدري و/ أو التي تحت الجؤجؤ على نفس الجانب.
 N3: الانتشار إلى العقد الليمفاوية التي في تجويف الصدر أو التي في مدخل الرئة على الجانب الآخر أو العقد التي أعلى الترقوة على نفس الجانب أو على الجانب الآخر.
الانتشار البعيد
 MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.
 MO: لا يوجد انتشار بعيد.
 M1: وجود انتشار بعيد. لاحظ أن: M1 تتضمن عقدًا ورمية منفصلة في فص آخر (على نفس الجانب أو على الجانب الآخر).

المقاومة لمدة سنة/ ٥ سنوات	مجموعات المراحل Stage grouping
IA: ٩٠ - ٩٥٪ / ٦٠ - ٨٠٪	ورم خفي: TXNOMO
IB: ٨٠ - ٩٠٪ / ٥٠ - ٧٠٪	TisNOMO :0
IIA: ٧٠ - ٩٠٪ / ٤٠ - ٧٠٪	T1NOMO :IA
IIB, ٥٠ - ٨٠٪ / ٣٠ - ٥٠٪	T2NOMO :IB
IIIA: ٣٠ - ٧٠٪ / ٢٠ - ٣٠٪	TINIMO :IIA
IIB: ١٠ - ٤٠٪ / أقل من ٥ - ١٠٪	T2NIMO, T3NOMO :IIB
IV: المقاومة المتوسطة ٣ - ٦ شهور مع العناية الداعمة الأفضل و ٨ - ١٠ شهور مع العلاج الكيماوي.	T3NIMO, T1-3N2MO :IIIA any N, MO Any T, N3, MO or T4, :IIB Any T, any N, MI :IV

هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية للسرطان (AJCC) - شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية للسرطان - الطبعة السادسة المنشورة بواسطة سبرنجر فيرياج بنيويورك www.springeronline.com.

توصيات العلاج Treatment recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
II - I مريض قابل للجراحة	استئصال الفص يفضل على استئصال الرئة إذا كان ذلك ممكناً تشريحياً. واستئصال وتدي فقط إذا كانت المريض منقوصاً فسيولوجياً. <ul style="list-style-type: none"> • بالنسبة لأورام T2NO و T1-2N1 المستأصلة بشكل تام قم بإعطاء علاج كيميائي مساعد. • بالنسبة لأورام T3NO المستأصلة بشكل تام قم بإعطاء علاج كيميائي مساعد. • بالنسبة للهوامش الإيجابية أو الامتداد خارج كبسولة العقد الليمفاوية قم بعمل استئصال أو قم بإعطاء علاج إشعاعي بعد الجراحة ثم علاج كيميائي.
II - I قابل للجراحة هامشياً	علاج كيميائي قبل الجراحة ثم جراحة ثم علاج كيميائي. <ul style="list-style-type: none"> • بالنسبة للهوامش الإيجابية والهوامش القريبة أو الامتداد خارج كبسولة العقد الليمفاوية قم بإعطاء علاج إشعاعي بعد الجراحة.
II - I غير قابل للجراحة	علاج إشعاعي فقط للورم الأولي + / - العقد المتضمنة <ul style="list-style-type: none"> • ٨, ١ - ٢ جراي / جزء إلى ٦٥ جراي أو أكثر. • إذا كان ورم طرفي أو PS ضعيفاً يمكن تخفيض التجزئ بمقدار ٤ جراي / جزء إلى ٤٨ جراي للورم الأولي فقط. • الجرعة الأكبر من ٧٠ جراي والتقنيات الإشعاعية الجراحية هي تحت الفحص ويبدو أنها تقدم تحكم موضعي أفضل • إذا استطاع المريض تحملها قم بإعطاء علاج كيميائي (تحفيز أو مصاحب أو تكثيف).
IIIA قابل للجراحة أو قابل هامشياً للجراحة	علاج كيميائي فقط ثم إعادة تصنيف للورم: إذا لم يكن هناك تطور يتم إجراء جراحة ثم علاج كيميائي + / - علاج إشعاعي بعد الجراحة للهوامش الإيجابية القريبة والامتداد خارج كبسولة العقد الليمفاوية أو أورام N2.

<p>وبديلا عن ذلك: علاج كيميائي مع إشعاعي (٤٥ جراي) ثم إعادة تصنيف وإذا لم يكن هناك تطور للورم يتم إجراء جراحة ثم علاج كيميائي.</p> <p>إذا كان الورم غير قابل للاستئصال بعد التصنيف: علاج كيميائي مع إشعاعي (٤٥ جراي).</p>	
<p>علاج كيميائي مع إشعاعي (٦٣ جراي) ثم علاج كيميائي مساعد أو علاج كيميائي تحفيزي ثم علاج كيميائي مع إشعاعي.</p>	<p>IIIA غير قابل للجراحة.</p>
<p>علاج كيميائي مع إشعاعي (٦٣ جراي) ثم علاج كيميائي مساعد (يفضل) أو علاج كيميائي تحفيزي ثم علاج كيميائي مع إشعاعي.</p> <p>إذا كان T4NO-1 يمكن العلاج بالجراحة ثم العلاج الكيميائي +/- علاج إشعاعي أو العلاج الكيميائي +/- علاج إشعاعي ثم جراحة ثم علاج كيميائي.</p>	<p>IIIB بدون ارتشاح بلوري</p>
<p>علاج موضعي حسب الحاجة ثم العلاج مثل المرحلة IV.</p>	<p>IIIB مع وجود ارتشاح بلوري</p>
<p>العلاج الكيميائي +/- علاج إشعاعي ملطف. والعلاج الكيميائي للخط الأول يستخدم عاملين للجلسات ٣ - ٤.</p> <p>إضافة بيفاسيزوماب إلى سيسبلاتين- باكليتاكس يحسن المقاومة.</p> <p>PS ٣ - ٤: أفضل عناية دعمية.</p>	<p>IV</p>
<p>إذا كان قابل للجراحة: علاج كيميائي مع إشعاعي (٤٥ جراي) ثم جراحة ثم علاج كيميائي (يفضل) أو جراحة ثم علاج كيميائي بعد الجراحة + علاج إشعاعي (٦٠ - ٦٦ جراي) للهوامش الإيجابية أو القريبة والامتداد خارج كبسولة العقد الليمفاوية.</p> <p>إذا كان قابلاً للاستئصال هامشياً: علاج كيميائي مع إشعاعي (٤٥ جراي) ثم إعادة تصنيف وإذا لم يكن هناك تطور: جراحة ثم علاج كيميائي.</p> <p>إذا كان غير قابل للاستئصال (في البداية أو بعد إعادة التصنيف): علاج كيميائي مع إشعاعي (٦٣ - ٦٦ جراي).</p>	<p>الشق العلوي</p>

الدراسات

Studies

الجراحة

• (Ginsberg, Ann Thorac Surg 1995) LCSG 821 : ٢٤٧ مريض يعانون من ورم طرفي في المرحلة T1NO تم علاجهم إشعاعياً باستئصال فص مقابل استئصال وتدي مع هامش ٢ سم من الرئة الطبيعية. الاستئصال الوتدي ضاعف الفشل الموضوعي بثلاثة أضعاف.

العلاج الإشعاعي وحده

• (Semin Radiat Oncol 1996) Dosoretz : مرضى غير قابلين للجراحة في المرحلة T1-2NO تم علاجهم بالعلاج الإشعاعي وحده. العلاج الإشعاعي الأكبر من ٦٤ جراي أدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض وزيادة حجم المجال لم تحسن النتائج.

• (Cancer 1998) Siblev : ١٠ دراسات على مرضى غير قابلين للجراحة في المرحلة T1-2NO تم علاجهم بالعلاج الإشعاعي وحده ٦٠-٦٦ جراي. المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات كانت ١٥٪ و ٥٠٪ من حالات الفشل كانت موضعية فقط مقابل حوالي ٥٠٪ فشل منطقي وحوالي ٣٠٪ من المرضى ماتوا بسبب الانتشار البعيد و ٣٠٪ من المرضى ماتوا بعد فشل الكبد و ٢٥٪ من المرضى ماتوا من الورم المصاحب.

• (Radiother Oncol 1996) Slotman : ٣١ مريضاً يعانون من ورم في المرحلة T1-2NO تم علاجهم بمقدار ٤ جراي / جزء للورم مع هامش ٥, ١ سم بمقدار ٤٠ جراي ثم تحديد للورم بإضافة هامش ٥, ٠ سم بجرعة ٤٨ جراي. المقاومة الكلية لمدة ٣ سنوات ٤٠٪ والمقاومة الخالية من المرض ٧٦٪ والفشل في المنطقة كان فقط ٦٪.

• (Perez, Cancer 1980) RTOG 73-01 : ٣٧٥ مريضاً في المرحلة IIIA- IIIB تم علاجهم بالعلاج الإشعاعي فقط ثم عشوائياً بجرعة ٤٠ / ٢ جراي مقابل ٥٠ / ٢ جراي مقابل ٦٠ / ٢ جراي مقابل ٤٠ / ٤ جراي. التحكم الموضوعي الإكلينيكي تحسن مع تجزئ الجرعة. وبالرغم من ذلك حدث انتشار بعيد عند ٧٥-٨٠٪ من المرضى في كل أساليب العلاج والمقاومة الكلية لمدة عامين كانت ١٤-١٨٪ بالنسبة للعلاج الإشعاعي المستمر.

• (Bradley, IJROBP 2005) RTOG 93-11 : ١٧٩ مريضاً يعانون من أمراض في المرحلة I-III غير قابلة للجراحة أو غير قابلة للاستئصال تم تقسيمهم بمستويات جرعة العلاج الإشعاعي بمقدار ٩, ٧٠, ٤ و ٧٧, ٨, ٨٣, ٣ و ٩٠ جراي عند ١٥, ٢ جراي / جزء على ٧20. العلاج الكيماوي المصاحب غير مسموح به. ٢٥

مريض استقبلوا علاج كيميائي غير مساعد. تم تحمل العلاج الإشعاعي عامة فيما عدا في مجموعة ٣, ٩٠ جري. التحكم الموضوعي تراوح بين ٥٠٪ - ٧٨٥.

العلاج الكيميائي التحفيزي

• DePierre (JCO 2002): ٣٥٥ مريضاً يعانون من ورم قابل للاستئصال في المرحلة IIB - IIIA تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الكيميائي قبل الجراحة ٣ جلسات ثم الجراحة ثم العلاج الكيميائي ٢ مقابل عدم استخدام علاج كيميائي قبل الجراحة. والعلاج الكيميائي كان مايتومايسين سي وايفوسفاميد وسيسلاتين. والمرضى الذين في المرحلة T3 أو N2 استقبلوا ٦٠ جري من العلاج الإشعاعي. العلاج الكيميائي قبل الجراحة أدى إلى زيادة المقاومة الخالية من المرض (١٣ إلى ٢٧ شهراً). وبالتحليل كانت الفائدة فقط لمرضى NO-1 وليس لمرضى N2.

• Rosell (NEJM 1994): ٦٠ مريضاً في المرحلة IIIA تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الكيميائي قبل الجراحة (MMS وايفوسفاميد وسيسلاتين) وهذا أدى إلى تحسن المقاومة المتوسطة (٨ - ٢٦ شهراً) والمقاومة الكلية لمدة عامين (٠ - ٣٠٪).

• Roth (J Natl Cancer Inst 1994): ٦٠ مريضاً في المرحلة IIIA تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الكيميائي قبل الجراحة ٣ جلسات ثم الجراحة ثم ٥٠ جري لتجفيف الصدر مقابل عدم استخدام علاج كيميائي قبل الجراحة. وتم إعطاء العلاج الإشعاعي للأورام غير القابلة للاستئصال أو الأورام المتبقية بعد الجراحة. العلاج الكيميائي (سيتوكسان وايتوبوسيد وسيسلاتين) أدى إلى تحسن المقاومة المتوسطة (١١ - ٦٤ شهراً) والمقاومة الكلية لمدة ٣ سنوات (١٥ - ٥٦٪).

• S9900 (Pisters, ASCO abstr, 2005): ٣٣٥ مريضاً في المرحلة T2NO و T1-2N1 و T3NO-1 تم علاجهم عشوائياً باستخدام كاربوبلاتين باكليتاكسيل ٣ جلسات ثم الجراحة مقابل الجراحة وحدها. الاستجابة الباثولوجية التامة للعلاج الكيميائي كانت ١٠٪. ولم يكن هناك اختلاف في المقاومة الخالية من المرض المتوسطة (٣١ مقابل ٢٠ شهراً) أو المقاومة الكلية (٤٧ مقابل ٤٠ شهراً).

العلاج الإشعاعي قبل الجراحة

• لا يوجد تحسن في المقاومة مع العلاج الإشعاعي وحده قبل الجراحة (بدون علاج كيميائي) كما تمت ملاحظته في دراستين في السبعينيات (VA و NCI).

العلاج الكيماوي مع الإشعاعي قبل الجراحة

• (Intergroup/RTOG 0139 (ASCO 2005 abstr.): ٣٩٦ مريضاً في المرحلة T1-3Pn2 تم علاجهم بالعلاج الكيماوي $2 \times$ جلسة + ٤٥ جراي ثم تم عمل إعادة تصنيف ثم عشوائياً بالجراحة (إن لم يكن هناك تطور) ثم علاج كيماوي $2 \times$ مقابل علاج كيماوي مع إشعاعي بمقدار ٦١ جراي (بدون جراحة) ثم علاج كيماوي $2 \times$. والعلاج الكيماوي كان سيسبلاتينيوم و ايتوبوسيد. مع المتابعة المتوسطة لمدة ٨١ شهراً كانت الاستجابة الباثولوجية التامة للعلاج الكيماوي مع الإشعاعي ١٨٪. والجراحة أدت إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض لمدة ٥ سنوات (١١ - ٢٢٪). ومنحنيات المقاومة الكلية تداخلت لمدة عامين ثم كانت في ناحية الجراحة عند ٥ سنوات (٢٧٪ مقابل ٢٥٪). وزيادة الوفيات المتعلقة بالعلاج مع الجراحة كانت خاصة عندما كان مطلوباً عمل استئصال للرئة.

• (Ruebe (ASTRa 2004 abstr): ٥٢٥ مريضاً في المرحلة IIIA / IIIB تم علاجهم بعلاج كيماوي مساعد عبارة عن سيسبلاتين / ايتوبوسيد $3 \times$ جلسات ثم عشوائياً بالعلاج الكيماوي مع الإشعاعي عالي التجزئ مقابل الجراحة الفورية ثم العلاج الإشعاعي بعد الجراحة. العلاج الكيماوي مع الإشعاعي كان ١,٥ مرتين يومياً / ٤٥ جراي مع سيسبلاتين / فينديسين $3 \times$ جلسات ثم الجراحة إذا كانت ممكنة أو العلاج الإشعاعي التعزيزي (١,٥) مرتين يومياً / ٢٤ جراي) إذا كان المريض غير قابل للجراحة أو استئصال R2/R1. والعلاج الإشعاعي بعد الجراحة كان ١,٨ / ٥٤ جراي أو ١,٨ / ٤,٦٨ جراي إذا كان المريض غير قابل للجراحة أو استئصال R2/R1. لم يكن هناك اختلاف في المقاومة الكلية لمدة ٣ سنوات (٢٥ - ٢٦٪) أو المقاومة الخالية من المرض (١٨ - ٢٠٪). والعلاج الإشعاعي عالي التجزئ زاد من التهاب المريء وتسمم الدم ولكن قلل الالتهاب الرئوي.

العلاج الكيماوي بعد الجراحة

• (NCIC BR.10 (Winton, NEIM 2005): ٤٨٢ مريضاً ذوو ورم مستأصل تماماً في المرحلة PIB-II تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة مقابل سيسبلاتين / فينوريليين $4 \times$ جلسات. ٤٥٪ منهم كانوا IB و ١٥٪ منهم كانوا IIA و ٤٠٪ منهم كانوا IIB. العلاج الكيماوي أدى إلى تحسن المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات (٥٤ - ٦٩٪) والمقاومة الخالية من المرض لمدة ٥ سنوات (٤٩ - ٦١٪).

• (CALGB 9633 (Strauss, ASCO 2004 abstr.): ٣٤٤ مريضاً يعانون من ورم في المرحلة t2no تم استئصاله بشكل تام تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة مقابل كاربو / تاكسول $4 \times$ جلسات. العلاج الكيماوي أدى إلى تحسن المقاومة الكلية لمدة ٤ سنوات (٥٩ - ٧١٪) وقلل من وفيات سرطان الرئة (٢٦ - ١٥٪).

- Kato (NEIM 2004): ٩٨٠ مريضاً في المرحلة Pt1-2no (سرطانة غدية فقط) تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة مقابل يوراسيل توجافور يومياً لمدة عامين. يوراسيل توجافور أدى إلى تحسن المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات (٨٥ - ٨٨٪) بسبب التحسن في T2 (٧٤ - ٨٥٪) ولكن ليس في T1 (٨٩ - ٩٠٪).
- IALT (NEIM 2004): ١٨٦٧ مريضاً في المرحلة pI (٣٦٪) و pII (٢٥٪) و pIII (٣٩٪) تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٣ - ٤ جلسات من العلاج الكيماوي المساعد المعتمد على سيسبلاتين. ومعظم المرضى استقبلوا بلاتين/ ايتوبوسيد. وتم إعطاء العلاج الإشعاعي بعد الجراحة (٦٠ جراي) لتجويف الصدر لثلاث مرضى n1 وثلثي مرضى n2. العلاج الكيماوي أدى إلى تحسن المقاومة الكلية لمدة ٥ / ٢ سنوات (٦٧ / ٤٠ - ٧٠ / ٤٥٪) والمقاومة الخالية من المرض (٣٤ / ٥٥ - ٣٩٥ / ٦١). ومع ذلك مات ٨, ٠٪ من المرضى بسبب التسمم من العلاج الكيماوي.
- العلاج الإشعاعي والعلاج الإشعاعي مع الكيماوي بعد الجراحة**
- LCSG 773 (NEIM 1986): ٢١٠ مرضى في المرحلة pIII - pII (سرطانة حشفية الخلايا فقط) تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة مقابل العلاج الإشعاعي بعد الجراحة إلى تجويف الصدر (٥٠ جراي). العلاج الإشعاعي قلل من الانتكاسة الموضعية عامة (٤١ - ٣٪) وبالنسبة لمرضى n2 ولكن لم يكن هناك اختلاف في المقاومة الكلية.
- MRC (Stephens, Br I Cancer 1996): ٣٠٨ مرضى في المرحلة pII-III تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة مقابل العلاج الإشعاعي بعد الجراحة (٦٧, ١ / ٤٠ جراي). وتحليل المجموعات أوضح أن المقاومة لمدة شهر واحد وتحسن التحكم الموضعي بالنسبة للمرحلة N2 (ولكن ليس N1).
- Sawver (Ann Thome Surg 1997): تحليل مرضى في المرحلة PpN2 تم علاجهم باستخدام وبدون استخدام العلاج الإشعاعي بعد الجراحة. العلاج الإشعاعي أدى إلى تحسن التحكم الموضعي والمقاومة الكلية بالنسبة للمرضى ذوي العقدتين أو أكثر في N2 أو T3-4 مع عقدة واحدة.
- PORT meta-analysis (Lancet 1998): ٩ تجارب عن الجراحة +/- العلاج الإشعاعي بعد الجراحة. بالنسبة لمرضى NO-1 أدى العلاج الإشعاعي إلى المقاومة الكلية مطلقة بنسبة ٧٪ ولكن لم يكن هناك اختلاف في المقاومة الكلية بالنسبة لمرضى N2 وتم نقد التحليل بسبب أن ٢٥٪ من المرضى كانوا No والعديد من المرضى تم علاجهم باستخدام كو-٦٠ والدراسات القديمة استخدمت تصنيفات غير كافية وتم تضمين بيانات غير منشورة.
- V an Houtte (IIROBP 1980): مرضى PI - II تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة مقابل ٦٠ جراي بعد الجراحة إلى تجويف الصدر. العلاج الإشعاعي أدى إلى تحسن التحكم الموضعي ولكن المقاومة الكلية ساءت

(٢٤٪ مع العلاج الإشعاعي مقابل ٤٣٪ مع الملاحظة) بسبب زيادة الالتهاب الرئوي. وتم نقد الدراسة بسبب استخدام آلات كو-٦٠ وحجم كبير للمجال وعدم التخطيط بالأشعة المقطعية.

• (Keller, NEI M 2000) INT 0115/ECOG 3590: ٤٨٨ مريضاً يعانون من ورم في المرحلة IIIA - PI تم استئصاله كاملاً تم علاجهم عشوائياً باستخدام العلاج الإشعاعي (٨, ١ / ٤, ٥٠ جراي) + / - العلاج الكيماوي سيسبلاتين / ايتوبوسيد $\times ٤$ جلسات. تم إعطاء تعزيز من العلاج الإشعاعي من أجل الامتداد خارج كبسولة العقد الليمفاوية (٨, ١٠ جراي). إضافة العلاج الكيماوي لم تغير المقاومة المتوسطة (٣٨ - ٣٩ شهراً) أو الفشل الموضوعي (١٢ - ١٣٪).

توقيتات العلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي

• (LAMP (Belani, I CO 2005): دراسة المرحلة الثانية لعدد ٢٧٦ مريضاً يعانون من ورم غير مستأصل في المرحلة IIIA/IIIB تم علاجهم عشوائياً باستخدام العلاج الكيماوي $\times ٢$ ثم ٦٣ جراي مقابل العلاج الكيماوي التحفيزي $\times ٢$ جلسة ثم ٦٣ جراي مع العلاج الكيماوي مقابل ٦٣ جراي + العلاج الكيماوي ثم العلاج الكيماوي $\times ٢$ جلسة. العلاج الكيماوي كان كاربوبلاتين و باكليتاكسيل. والعلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي كان له توجه في تحسين المقاومة المتوسطة (١٣ شهراً مقابل ١٢,٧ مقابل ١٦,٣) ولكن كان يصاحبه زيادة في التسمم الحاد.

• (CALGB 39801 (Vokes, ASCO 2004 abstr.): ٣٦٦ مريضاً يعانون من ورم غير قابل للاستئصال في المرحلة IIIA/IIIB تم علاجهم عشوائياً باستخدام العلاج الكيماوي (أسبوعياً) + العلاج الإشعاعي (٦٦ جراي) مقابل العلاج الكيماوي التحفيزي $\times ٢$ جلسة ثم نفس العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي. العلاج الكيماوي كان كاربوبلاتين وباكليتاكسيل. لم يكن هناك اختلاف في المقاومة المتوسطة (٤, ١١ - ١٣,٧ شهراً) أو المقاومة الكلية. والعلاج الكيماوي التحفيزي زاد من التسمم.

• (RTOG 9410 (Curran, ASCO 2003 abstr.): ٦١٠ مرضى غير قابلين للجراحة أو يعانون من ورم غير قابل للاستئصال في المرحلة I - II تم علاجهم عشوائياً باستخدام العلاج الكيماوي ثم ٨, ١ / ٦٣ جراي مقابل علاج مصاحب ٨, ١ / ٦٣ جراي + العلاج الكيماوي مقابل ٢, ١ مرتين يومياً / ٦, ٦٩ جراي + العلاج الكيماوي. العلاج الكيماوي كان سيسبلاتين / فينلاستين ولكن كان سيسبلاتين / ايتوبوسيد عند الاستخدام

مرتين يومياً. العلاج الكيماوي المصاحب أدى إلى تحسن المقاومة المتوسطة (٦, ١٤ مقابل ١٧ مقابل ٢, ١٥ شهراً) والمقاومة الكلية لمدة ٤ سنوات ولكن زاد من التسمم وخاصة العلاج الإشعاعي مرتين يومياً.

• French NPC 95-01 (Fournel, ICO 2005): ٢٠٥ مرضى يعانون من ورم غير قابل للاستئصال في المرحلة الثالثة تم علاجهم عشوائياً باستخدام سيسبلاتين / فينوريلبين ثم العلاج الإشعاعي (٢/٦٦ جراي) مقابل سيسبلاتين / ايتوبوسيد × ٢ جلسة + العلاج الإشعاعي (٢ / ٦٦) ثم سيسبلاتين / فينوريلبين . وبالرغم من أن ذلك لم يكن مفيداً إحصائياً فإن العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي أدى إلى تحسن المقاومة المتوسطة (٥, ١٤ - ٣, ١٦ شهراً) والمقاومة الكلية لمدة ٢ - ٤ سنوات (٧ - ١٣٪). وتسمم المريء كان أكثر حدوثاً مع العلاج الكيماوي المصاحب.

• SWaG 9504 (Gandara, ICO 2003): تجربة للمرحلة الثانية على ٣٨ مريضاً في المرحلة IIIB تم علاجهم بالعلاج الكيماوي المصاحب (بلاطين - ايتوبوسيد) مع العلاج الإشعاعي (٦١ جراي) ثم دوسيتاكسيل. نتائج ممتازة (المقاومة المتوسطة ٢٦ شهراً والمقاومة الكلية لمدة ١ / ٣ سنوات كانت ٧٦ / ٣٧٪).

• CALGB 8433 (Dillman, NEIM 1990): ١٥٥ مريضاً يعانون من ورم في المرحلة T3 أو N2 تم علاجهم عشوائياً باستخدام العلاج الإشعاعي وحده (٢ / ٦٠ جراي) مقابل سيسبلاتين / فينبلاستين ثم العلاج الإشعاعي (٦٠ جراي). العلاج الكيماوي التحفيزي أدى إلى تحسن المقاومة المتوسطة (١٠ - ١٤ شهراً) والمقاومة الكلية لمدة ٢ / ٥ سنوات (١٣ / ٧ - ٢٦ / ١٩).

• RTOG 8808 (Sause, Chest 2000): ٤٥٨ مريضاً يعانون من ورم في المرحلة IIC و IIIA و IIIB تم علاجهم عشوائياً باستخدام العلاج الإشعاعي وحده (٢ / ٦٠ جراي) مقابل سيسبلاتين / فينبلاستين ثم ٢ / ٦٠ جراي مقابل العلاج الإشعاعي مرتين يومياً وحده (٢, ١ / ٦, ٦٩ جراي). العلاج الكيماوي التحفيزي أدى إلى تحسن المقاومة المتوسطة (٢, ١٣ شهراً) مقابل العلاج الإشعاعي وحده ولم يكن هناك اختلاف بالنسبة للعلاج الإشعاعي يومياً (٤, ١١ شهراً) مقابل العلاج الإشعاعي مرتين يومياً (١٢ شهراً).

الشق العلوي

• Int 0160 (Rusch, 1 Thome Cardiovasc Surg 2001): تجربة المرحلة الثانية على ١١١ مريضاً يعانون من أورام في الشق العلوي في المرحلة T3-4NO-1 تم علاجهم باستخدام العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي (٤٥

جراي) ثم تم إعادة تصنيف ثم الجراحة (إذا لم يكن هناك تطور) ثم العلاج الكيماوي $2 \times$ جلسة. العلاج الكيماوي كان بلاتين / ايتوبوسيد. وتم إجراء جراحة لنسبة ٨٦٪ من المرضى. ٦٥٪ من المرضى حدثت عندهم استجابة باثولوجية تامة أو ورم ميكروسكوبي متبقي ضئيل جدا. المقاومة الكلية لمدة عامين كانت ٥٥٪ (٧٠٪ بالنسبة للمرضى ذوي الاستجابة الباثولوجية التامة). ومعدل الانتكاسة الموضعية كان فقط ٢٣٪ وأكثر المواقع التي حدثت فيها الانتكاسة كان المخ.

العلاج الإشعاعي الدماغى الوقائى

• ٣ تجارب عشوائية بحثت في العلاج الإشعاعي الدماغى الوقائى في سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم. العلاج الإشعاعي الدماغى الوقائى أدى إلى تأخر وخفض معدل الفشل في المخ ولكن لم يكن له تأثير على المقاومة الكلية. والورم الذي خارج الدماغ كان هو سبب الوفاة عند معظم المرضى وقد يكون مصدر لإعادة زرع بذور في الجهاز العصبى المركزى بعد العلاج الإشعاعي الدماغى الوقائى.

تقنيات العلاج الإشعاعي

RT Techniques

التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

- ضع المريض في الوضع راقدا على الظهر مع الذراعين لأعلى .
- ثبت المريض عن طريق لوحة جناحية أو على جهاز تثبيت مع الذراعين لأعلى.
- استخدم العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد أو العلاج الإشعاعي معدل الجرعة خلال العلاج لكي تصبح الأشعة المارة بالأنسجة الطبيعية منخفضة الجرعة لكل جزء خلال كل العلاج.
- قد تكون هناك حاجة إلى أوتاد أو مرشحات معوضة.
- حجم الورم الكلي: الورم الأولي وورم العقد متضمنة العقد الليمفاوية الأكبر من ١ سم أو العقد زائدة الأيض في الأشعة المقطعية بالإصدار اليوزيتروني أو التي تحمل خلايا ورمية عن طريق منظار الصدر.
- حجم الورم الإكلينيكي: حجم الورم الكلي + ١ - ٥ سم هامش.
- تخطيط الحجم المستهدف: قم بإضافة هامش ٥,٥ - ١,٥ سم على حجم الورم الإكلينيكي لتركيب الحركة التنفسية.

• الأساس المنطقي ضد العلاج الإشعاعي الاختياري للعقد الليمفاوية لمرض المرحلة المبكرة هو أن هناك معدلات مرتفعة للانتكاسات الموضعية مع الجرعات والتقنيات الحالية. وإذا لم يمكن التحكم في الورم الكلي فلماذا إذاً تتم زيادة الحجم وزيادة المضاعفات عن طريق تضمين مناطق قد تحمل مرضاً ميكروسكوبياً والتي كثيراً ما يتضمنها العلاج الكيماوي.

• فقط عالج الحفرة التي أعلى الترقوة إذا كان هناك ورم أولي في الفص العلوي للرتة أو ورم كبير في التجويف العلوي للصدر؛ لأن هذا هو الموقع الأول للفشل عند حوالي ٣٪ فقط من المرضى.

• علاج مدخل الرتة في الناحية الأخرى أو أعلى الترقوة في الناحية الأخرى لا يشجع إلا إذا كانت هذه المناطق متضمنة.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

• عالج الحجم الأولي باستخدام ٨, ١ - ٢ جراي للجزء بمقدار ٤٥ - ٥٠ جراي. وقم بالتعزيز بجرعة ٦٠ - ٦٣ جراي بالنسبة للهوامش القريبة أو الإيجابية أو بجرعة ٦ جراي للورم الكلي.

• بالنسبة للإصابات الطرفية يمكن استخدام ٤ جراي / جزء للورم + ١, ٥ سم هامش بمقدار ٤٠ جراي ثم التركيز على الورم + ٠, ٥ سم هامش بمقدار ٤٨ جراي.

• ميزان الجرعة أكبر من ٧٠ جراي عند ٨, ١ - ١٥, ٢ جراي / للجزء والتقنيات الجراحية الإشعاعية هي تحت البحث (خاصة مع العلاج الكيماوي المصاحب).

حدود الجرعة Dose limitations

• الحبل الشوكي: الجرعة القصوى ٤٦ جراي أو أقل عند ٨, ١ - ٢ جراي / جزء يومياً أو ٣٦ جراي أو أقل مرتين يومياً.

• الرتة: حاول إلى حد الحجم الذي يستقبل ٢٠ جراي أو أكثر إلى أقل من ٢٠ - ٣٠٪. ومعدلات الالتهاب الرئوي تزيد بسرعة مع الحجم الأكبر من ٢٥ - ٣٠٪.

• المريء: حدد الثلث بمقدار ٦٠ جراي والثلثين بمقدار ٥٥ جراي والمريء كله بمقدار ٤٥ جراي.

• القلب: حدد ٥٠٪ من الحجم بأقل من ٢٥ - ٤٠ جراي.

• الضفيرة العصبية الذراعية: حدد الجرعة القصوى بمقدار أقل من ٦٠ جراي.

المضاعفات

Complications

- حادة: التهاب المريء - التهاب الجلد - سعال.
- أقل حدة ومتأخرة: التهاب رئوي - تليف رئوي - التهاب التامور - اعتلال الضفيرة العصبية الذراعية - متلازمة لورميت.
- التهاب الرئوي بسبب الإشعاع يحدث بعد العلاج الإشعاعي بحوالي ٦ أسابيع. ويأتي المريض بسعال وصعوبة في التنفس ونقص الأكسجين في الدم وحمى. ويعالج باستخدام بردنيزون وترايميثوبريم/ سلفاميثوكسازول من أجل الوقاية.
- متلازمة لورميت (صدمة مفاجئة مثل صدمة الكهرباء تمتد لأسفل في الحبل الشوكي مع ثني الرقبة) عادة تختفي تلقائياً.
- اميفوستين قد يقلل تسمم المريء والرئة ولكن قد يحدث معه انخفاض في ضغط الدم.

المتابعة

Follow up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي والأشعة السينية على الصدر كل ٣ - ٤ شهور لمدة عامين ثم كل ٦ شهور لمدة ٣ أعوام ثم سنوياً. والأشعة المقطعية على الصدر سنوياً. الأشعة المقطعية بالإصدار اليوزيتروني هي اختيارية.

المراجع

- Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). Proc Am Soc Clin Oncol 2003 (abstr. 2497);22:621.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005;23;16S (June 1 Supplement): 624S.

- Arriagada 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.
- Belani C, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-5891.
- Bradley J, Govindan R, Komaki R. Lung. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 1201-1243.
- Bradley J, Graham MV, Winter K. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I-II dose escalation study using three-dimensional conformal radiation therapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 318-328.
- Choy H, Jr. WJC, Scott CB, et al. Preliminary report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomized phase II study of three chemo-radiation regimens with paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC). Presented at American Society of Clinical Oncology, 2002.
- Crowley R, Ginsberg P, Ellis B, et al. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005;23;16S (June 1 Supplement): 624S.
- Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 (abstr 2499);22:621.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. 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;20:247-253.
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323: 940-945.
- Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Medically inoperable lung carcinoma: the role of radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:98-104.
- Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381.
- Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23: 5910-5917.

- 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* 2003;21:2004–2010.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–622; discussion 622–613.
- Greene FL, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
- 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.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000;343:1217–1222.
- Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1369–1377.
- Komaki R, Travis EL, Cox JD. The lung and thymus. In: Cox JD, Ang KK, editors. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. pp. 399–427.
- Langer C, Rosenzweig KE. Lung Cancer Part I: Non-Small Cell (#204). Presented at American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting, Atlanta, GA, 2004.
- National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer (PDQ): Treatment. Available at: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/>. Accessed on January 19, 2005.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf. Accessed on January 19, 2005.
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980;45:2744–2753.
- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257–263.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, 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;330:153–158.
- Rosenzweig KE, Krug LM. Tumors of the lung, pleura, and mediastinum. In: Leibel SA, Phillips TL, editors. *Textbook of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 779–810.

- 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* 1994;86:673-680.
- Ruebe C, Riesenbeck D, Semik M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by preoperative radiochemotherapy (hfRTCT) plus surgery or surgery plus postoperative radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: results of a randomized phase III trial of the German Lung Cancer Cooperative Group. Presented at American Society of Therapeutic Radiology and Oncology 46th Annual Meeting, Atlanta, GA, 2004.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:472-483.
- Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005;23;16S (June 1 Supplement): 2S.
- Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-364.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1402-1407; discussion 1407-1408.
- Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses - a review. *Cancer* 1998;82:433-438.
- Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2N0) non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1996;41:41-44.
- Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, et al. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996;74:632-639.
- 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 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22; 14S (July 15 Supplement): 7019.
- Turrisi III AT. Updates and Issues in Lung Cancer. Presented at American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Spring Refresher Course, Chicago, IL, 2004.

- Van Houtte P, Rocmans P, Smets P, et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:983–986.
- van Meerbeeck JP, Kramer G, van Schil PE, et al. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005;23;16S (June 1 Supplement): 624S.
- Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, 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. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22;14S (July 15 Supplement):7005.
- Wagner H. Non-small cell lung cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. pp. 600–628.
- Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589–2597.