

TERAPIA NEO-ADJUVANTE PARA CÂNCER DE PULMÃO CÉLULA NÃO PEQUENA MARGINALMENTE RESSECÁVEL (N2 CLÍNICO)

Painel de Especialistas em Radioterapia – Grupo de Trabalho de Pulmão: Roger W. Byhardt, Médico¹; William T. Sause, Médico²; Walter J. Curran, Jr., Médico³; Donald Fuller, Médico⁴; Mary V. Graham, Médica⁵; Benny Ko, Médica⁶; Ritsuko Komaki, Médico⁷; Thomas H. Weisenburger, Médico⁸; Larry R. Kaiser, Médico⁹; Steven A. Leibel, Médico¹⁰; Noah C. Choi, Médico¹¹.

Resumo da Revisão da Literatura

Apenas 20% dos pacientes com câncer de pulmão célula não pequena (CPCNP) apresentam-se com doença nos estádios clínicos I e II (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*), passíveis de cirurgia exclusivamente (1,2). Uma pequena proporção de pacientes com doença no estágio clínico IIIA pode ter benefícios com a cirurgia isolada: aqueles com doença T3N0-1 e pacientes sem nenhuma evidência de doença mediastinal em exames pré-operatórios, incluindo mediastinoscopia, que são diagnosticados como N2 na toracotomia. Pacientes com doença localmente avançada N2, detectada por estadiamento clínico, com mediastinoscopia, têm sido considerados, tradicionalmente, candidatos a cirurgia, e têm sido tratados com radioterapia. Embora a taxa de sobrevida global em longo prazo à radioterapia (RT) isolada com fracionamento convencional continue a mostrar uma taxa pequena, mas limitada, de sobrevida em 5 anos, de 5% - 10% para pacientes com doença clínica N2, este resultado é visto como sendo muito inadequado. Entretanto, esta visão deve ser amenizada pelo fato de que os pacientes com doença N2 selecionados para cirurgia, freqüentemente têm tumores primários menores (T1-2 versus T3-4), um estado pessoal melhor e menos perda de peso pré-tratamento do que os pacientes selecionados para RT. Portanto, os resultados da cirurgia e RT não são diretamente comparáveis.

Resultados da Cirurgia Isolada

Em resultados coletivos de cirurgia isolada para doença no estágio III (N2), as taxas de sobrevida em cinco anos estão na faixa de 14%-30% (1,3-9). A despeito do estadiamento pré-operatório negativo, incluindo mediastinoscopia, aproximadamente um quarto dos pacientes considerados T1-3N0-1, podem ter doença N2 oculta (10). Aproximadamente 12% a 15% dos pacientes operados terão doença T1, 45% T2 e 40% T3 (1,2). A ressecção incompleta raramente resulta em sobrevida em longo prazo. Diversos fatores predizem um prognóstico pior: doença N2 identificada no pré-operatório, múltiplos nódulos linfáticos ou locais envolvidos, doença extracapsular volumosa, tumores T3 associados e histologia não escamosa (1,2). Portanto, o estadiamento pré-operatório que identifica estas características sugere uma situação marginalmente ressecável. Estes pacientes também são encaminhados como tendo doença N2 (volumosa ou localmente avançada). Pacientes com doença N2 e tumores primários menos avançados e histologia escamosa podem ter um prognóstico pior (11).

Resultados da Radioterapia Isolada

Embora os resultados globais com RT isolada sejam insatisfatórios em pacientes com doença N2 mediastinal, por definição, estes pacientes têm tumores mais volumosos do que aqueles cirúrgicos. Freqüentemente, pacientes com N2 são considerados inadequados para cirurgia devido ao mau estado pessoal, perda de peso e outros fatores. Portanto, há

¹Principal Autor, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wis; ²Presidente do Painel, LDS Hospital, Salt Lake City, Utah; ³Thomas Jefferson University Hospital Bodine Center, Philadelphia, Pa; ⁴Radiation Medical Group, San Diego, Calif; ⁵Phelps County Regional Medical Center, Rolla, Mo; ⁶St. Francis Hospital, Beech Grove, Ind; ⁷MD Anderson Cancer Center, Houston, Tex; ⁸Cancer Foundation of Santa Barbara, Santa Barbara, Calif; ⁹University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, Pa, Society of Thoracic Surgeons; ¹⁰Presidente do Painel de Radioterapia, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹¹Co-Autor Original, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.

O trabalho completo sobre os Critérios de Adequação do ACR (ACR Appropriateness Criteria™) está disponível, em inglês, no American College of Radiology (1891, Preston White Drive, Reston, VA, 20191-4397) em forma de livro, podendo, também, ser acessado no site da entidade www.acr.org e em português no site do CBR - Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem www.cbr.org.br. Os tópicos adicionais estarão disponíveis on-line assim que forem finalizados.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

incertezas sobre a população total dos pacientes que devem ser retirados da cirurgia (12). Os resultados após RT isolada administrada ao mesmo grupo de pacientes N2 considerados adequados para cirurgia não são claramente conhecidos. Em uma discussão sobre esta questão, Cox e colaboradores (13,14) reportam 7% de sobrevida de 3 anos após RT isolada com fracionamento padrão para pacientes N2 com KPS 70-100, perda de peso <5% e com distribuição similar de estágio T, como nas séries cirúrgicas (13). Para RT isolada hiperfracionada com 69,6 Gy, testada em um estudo fase II de pacientes com doença IIIA/B, para os pacientes IIIA (N2) a sobrevida de 3 anos foi de 20%. O resultado da RT isolada versus cirurgia isolada para pacientes N2 selecionados de forma similar, nunca foi testado em um estudo comparativo fase III. Entretanto, o hiperfracionamento até 69,6 Gy foi recentemente comparado ao fracionamento padrão para 60 Gy e para quimioterapia por indução (cisplatina e vimblastina) seguida por RT com 60 Gy/6 semanas, em um estudo intergrupos fase III de 3 grupos do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 8808) (15). Um pouco mais da metade dos 452 pacientes registrados tinham doença N2. Para todo o grupo, o tempo de sobrevida média e a taxa de sobrevida de um ano para o grupo de RT padrão (11,4 meses, 46%) não foi significativamente diferente do grupo de hiperfracionamento (12,3 meses, 51%). As taxas de sobrevida não foram, até agora, avaliadas separadamente para os pacientes com doença N2. O tempo de sobrevida média (13,8 meses) e a sobrevida de um ano (60%) foram significativamente melhores para o grupo com quimioterapia/RT do que RT hiperfracionada ou padrão.

Outras formas de RT isolada, tal como irradiação com nêutrons e braquiterapia intersticial ou endobronquial foram testadas, mas sem nenhuma vantagem perceptível para quaisquer abordagens. Nêutrons (20,4 nGy/4 semanas) foram comparados a fótons (66 Gy/7 semanas) em um estudo fase III de 200 pacientes com CPCNP estágio III inoperáveis (16,17). O tempo médio de sobrevida (9,7 meses) e a sobrevida de 2 anos (14%) para terapia com nêutrons não foi diferente daqueles para terapia com fótons (8,9 meses, 10%). De fato, os dados para ambos os grupos parecem um pouco inferiores do que os dados de fótons reportados por outros. A braquiterapia foi usada como um *boost* para o tumor local após RT externa, tanto na forma de implantes intersticiais como fontes endobronquiais. Nenhuma forma foi testada de modo controlado, a doença N2 não foi o foco de nenhum dos estudos e os dados existentes não sugerem uma vantagem distinta para nenhuma delas sobre a RT externa isolada (18,19).

Radioterapia Externa Pré-operatória ou Pós-operatória

Diversas pesquisas iniciais exploraram a RT externa pré-operatória. Em uma revisão abrangente, concluiu-se, dos resultados existentes, que a RT pré-operatória melhora a ressecabilidade e o controle local (20,21). Regimes de RT pré-operatória proporcionam resposta patológica completa em 15% a 45% dos pacientes, mas com aumento nas complicações cirúrgicas (doses acima de 45 Gy). Estudos randomizados não mostraram benefício para a sobrevida quando a RT pré-operatória isolada foi comparada a cirurgia isolada, mas muitos dos estudos são bastante antigos e técnicas mais modernas não invasivas e intra-operatórias de estadiamento não foram usadas. Um recente estudo do *Lung Cancer Study Group* (LCSG 881) administrou RT pré-operatória com 44 Gy em um estudo randomizado fase II para pacientes com doença em estágio IIIa patologicamente comprovada, rendendo apenas uma sobrevida média de 12 meses e resposta patológica completa em apenas 1/33 dos pacientes (22). Portanto, a despeito dos métodos mais modernos, os resultados da RT pré-operatória e cirurgia, não parecem aumentar a sobrevida.

Não obstante, a evidência de aumento no controle local dos estudos fases II e III de RT pós-operatória após cirurgia, comparados à cirurgia isolada, para pacientes com doença estágio IIIA, não documentou nenhum benefício de sobrevida. Embora o estudo fase III do LCSG de RT pós-operatória seja considerado o de melhores dados, o estudo teve diversas falhas de planejamento e problemas operacionais. Portanto, muitos oncologistas sentem que um estudo fase III definitivo de RT pós-operatória ainda não foi realizado (23).

Em um estudo de 173 pacientes irradiados no pós-operatório, o controle locorregional para estágio IIIA foi de 85% e a sobrevida atuarial de cinco anos foi de 20% (24). Em uma análise de regressão de riscos de recidiva, pacientes com linfonodos N2 que passaram por ressecção macroscópica e estavam em alto risco de recidiva local, foram considerados com probabilidade de se beneficiarem da RT pós-operatória (25). Em 1997, o *Canadian Lung Cancer Disease Site Group* (CLCDSG) publicou uma diretriz de práticas para RT pós-operatória no CPCNP estágio IIIA, declarando que a evidência disponível sugere que a RT reduz a taxa de recidiva local em 18% no CPCNP estágio IIIA completamente ressecado (26). Por esta razão, o CLCDSG recomendou a RT pós-operatória, mas também concluiu que não havia nenhuma evidência de um benefício para a sobrevida da RT pós-operatória isolada.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

A maioria dos autores acha que a RT pós-operatória não mostra benefício para a sobrevida, devido à progressão da doença sistêmica, um problema que não é diretamente solucionado pela RT. Um estudo intergrupos, recentemente reportado para CPCNP estádios II-IIIa ressecados, não mostrou diferença na sobrevida entre RT pós-operatória isolada e quimioterapia baseada em platina pós-operatória concomitante (27). Infelizmente, o resultado deste estudo ainda não esclarece se a RT pós-operatória contribuiu para benefício à sobrevida.

Quimioterapia Pós-operatória

Estudos do LCSG investigaram a quimioterapia pós-operatória para pacientes operados nos estádios II e IIIa. Embora o efeito do tratamento tenha sido descrito para câncer não escamoso, e tenha sido sugerido para câncer escamoso, o efeito do tratamento foi de significância limite (23). O CLCDSG concluiu, da revisão da literatura, que a quimioterapia pós-operatória, com ou sem RT, resultou em um risco de morte ligeiramente reduzido no CPCNP estágio IIIa operado (26). Como se notou no parágrafo anterior, a adição de quimioterapia à RT pós-operatória em um grande estudo intergrupos para CPCNP estádios II-IIIa operados, não mostrou vantagem para a sobrevida. A questão também está sendo testada em um estudo do *Cancer and Leucemia Group B* (CALGB) que está em andamento, no qual todos os pacientes recebem quimioterapia pós-operatória e são randomizados para receber RT pós-operatória, ou não, após o término da quimioterapia (comunicação pessoal de M. Green).

Abordagens Combinadas

As baixas taxas de sobrevida com doença N2 volumosa em estágio IIIa após cirurgia isolada, RT isolada ou combinação de RT e cirurgia, devido, tanto à insucesso no controle local do tumor como ao desenvolvimento de metástases à distância, levaram a numerosos estudos explorando combinações de RT/quimioterapia, bem como quimioterapia, com ou sem RT adjuvante à cirurgia. Com uma meta primária de converter a doença irressecável em ressecável e uma meta secundária de eliminar micrometástases à distância, múltiplas interações de quimioterapia e RT foram exploradas como adjuvantes cirúrgicos.

Em geral, os estudos com modalidades adjuvantes combinadas podem incluir, ou não, a cirurgia. Aqueles que incluem cirurgia podem ser divididos em pré-operatórios (ou de indução), pós-operatórios ou uma combinação dos dois. O uso de quimioterapia de indução/RT seguidas por cirurgia foi chamado de terapia “de três modalidades”. Os estudos sem uso de cirurgia usam alguma forma de quimioterapia seqüencial, concomitante ou alternada e RT. Para a última, as variações na escolha dos agentes quimioterápicos e das doses, da dose total de RT e fracionamento, bem como o sincronismo/seqüenciamento da quimioterapia/RT, transformam a interpretação dos dados disponíveis em um desafio.

A avaliação dos estudos reportados é complicada pela definição, em apenas alguns dos estudos, do que se entende por “irressecável”, “marginalmente ressecável” ou “localmente avançado”. Também, o uso de vários e diferentes sistemas de estadiamento ao longo do tempo e o não esclarecimento das características de performance do paciente em muitos dos estudos, tornaram as comparações difíceis. Os estudos também diferem no método de documentação do status do N2 (radiológico versus histológico), pelo qual os pacientes passam por cirurgia (aqueles com doença estável ou aqueles com tumores respondedores) e na sua definição sobre uma ressecção completa (remoção da doença macroscópica versus ressecção completa com margens negativas). A definição do que se entende por doença N2 volumosa também tem variado, incluindo, em alguns estudos, a presença de um único linfonodo N2 com envolvimento intranodal; em outros estudos, estações linfonodais envolvidas N5 ou apenas N6; e, em outros, linfonodos N7 positivos. Finalmente, em alguns estudos cirúrgicos, a taxa de ressecção e sobrevida é declarada somente em termos daqueles que passam por toracotomia, não incluindo aqueles que receberam tratamento pré-operatório e não conseguiram, por várias razões, ir para cirurgia (Tabela 1).

Quimioterapia de Indução Seguida por Cirurgia ± Radioterapia Pós-operatória

Nos últimos 10 anos, pelo menos 21 estudos da fase II foram conduzidos para investigar várias combinações de quimioterapia, com ou sem RT, e cirurgia para pacientes com doença (N2) estágio IIIa (28-48). Como se notou acima, inicialmente houve entusiasmo com a RT pré-operatória, que mais tarde arrefeceu, (20,21) quando as revisões de dados

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

mostraram que não havia nenhum benefício para a sobrevida, a despeito da melhora no controle local. Como o benefício para a sobrevida com a redução dos insucessos à distância pela adição de quimioterapia à RT tornou-se aparente a partir dos resultados de estudos randomizados fase III para CPCNP inoperável (14,49-51), houve um interesse renovado no tratamento pré-operatório com RT incluindo quimioterapia, em vez de RT isolada. O objetivo destes estudos foi usar a RT, auxiliada pela radiosensibilização da quimioterapia, para diminuir o tumor primário e a doença N2 volumosa, a quimioterapia para esterilizar micrometástases à distância e a cirurgia para otimizar o controle local pela remoção do tumor residual.

Os primeiros estudos usaram quimioterapia de primeira geração com baixas doses de cisplatina e RT adicionada variavelmente (52). O estadiamento foi, na maior parte das vezes, clínico, e, algumas vezes, incluiu pacientes com doenças N0 e N1 estágio III, que subsequentemente forem reclassificadas como estágio IIB no novo sistema de estadiamento do *American Joint Commission on Cancer* (AJCC), por causa de seu melhor prognóstico do que a doença linfonodo positiva em estádios IIIA-B (2). Entretanto, eles estabeleceram a segurança de realizar a cirurgia depois da terapia de indução. O CLCDSG analisou a literatura existente com relação ao benefício da quimioterapia pré-operatória, com ou sem RT pós-operatória, e concluíram que há evidência de estudos clínicos relativamente pequenos, de que a sobrevida é melhor, comparada à cirurgia e RT pós-operatória (53). Eles recomendaram que, nos casos em que a cirurgia é planejada, em pacientes com doença N2 histologicamente confirmada, que a quimioterapia pré-operatória e a RT pós-operatória devem ser oferecidas.

Doença não Mínima, Volumosa ou de Volume Misto

Dos vários estudos de indução é difícil determinar o regime ideal, porque as populações de pacientes incluídas nos estudos são heterogêneas. Embora a maioria dos estudos tenha enfatizado o tratamento de pacientes com doença N2 volumosa, alguns incluíram tumores em estágio IIIB (T4) e outros incluíram tumores T3N0-1. Nem todos os estudos precisaram de um estadiamento rigoroso por mediastinoscopia e dissecação na toracotomia. O estado pessoal dos pacientes tratados não foi declarado em alguns dos estudos. Coletivamente, estes estudos mostraram taxas de resposta à terapia de indução de 53% - 87%, taxas de ressecabilidade de 15% - 85% (a maioria foi de 50% -60%), e taxas de resposta completa patológica de 15% - 20%. Os tempos de sobrevida média variaram de menos de um ano a quase dois anos, com a maioria dos estudos reportando médias de 13 a 21 meses (Tabela 2).

As toxicidades dos vários programas não foram apenas altamente variáveis entre os regimes, mas também variáveis com o mesmo regime usado em diferentes instituições. A RT foi administrada no per-operatório, no pós-operatório ou de nenhuma forma. Isto dificulta a comparação de resultados. Morbidade pulmonar significativa foi reportada nestes estudos. Por exemplo, excelentes resultados cirúrgicos foram reportados pelo grupo do *Memorial* com o regime MVP, mas a taxa de morbidade pulmonar grave foi de 13% (32). No estudo do CALGB, a taxa de morbidade pulmonar foi de 12% e apenas 42% dos pacientes terminaram o tratamento planejado (54). A melhora na sobrevida não foi reportada nem pelo LCSG nem pelo grupo de Toronto (22,45). A sobrevida média no estudo do LCSG foi de menos que 1 ano e a mortalidade pós-operatória foi de 17%. Em um estudo atualizado, o grupo de Toronto reportou uma mortalidade global relacionada ao tratamento de 15% e um platô de sobrevida de 34% em 3 e 5 anos (45,55). Nestes 4 estudos, a sobrevida média variou entre 13 e 21 meses. Nos dois estudos que analisaram locais de primeiro insucesso, a recidiva locoregional ocorreu em apenas 25% e 26% dos pacientes (32,54).

Estudos fase II subsequentes com modalidades pré-operatórias combinadas usaram quimiorradiação concomitante (31,38,40,56-59) (Tabela 3). A elegibilidade foi variável, permitindo uma faixa de subgrupos de estágio IIIA, incluindo T3N0 ou N1 (31,40,57) e N2 (38,56,58,59). Quatro dos estudos incluíram doenças T4 e/ou N3 (38,40,56,57) e seis necessitaram de documentação patológica dos status N2, T4, ou N3 (31,38,56-59). O estudo do *Southwest Oncology Group* (SWOG) permitiu somente pacientes com doença linfonodal volumosa (56), enquanto os outros permitiram doença linfonodal volumosa e de volume mínimo. Os regimes de quimioterapia empregados incluíram cisplatina/etoposide (56,57), cisplatina/5-fluorouracil (38), cisplatina/5-fluorouracil e cisplatina/etoposide/5-fluorouracil (40), cisplatina/vimblastina/5-fluorouracil (31,58), e carboplatina/etoposide (59). Cinco dos estudos usaram fracionamento padrão diário de 45- 50 Gy, e dois usaram RT hiperfracionada com 45 Gy (57,58).

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

As taxas de ressecção completa, incluindo pacientes que integravam o estudo, mas não passaram por cirurgia, foram de 52% - 91%, com mortalidades operatórias de 1% - 15%, a maioria por causas pulmonares. A sobrevida média nos dois estudos que excluíram tumores T3N0-1 foi de 13 e 15 meses (38,56). Os três estudos que incluíram pacientes T3N0-1 em estágio inicial tiveram sobrevidas médias melhores (16, 19 e 22 meses) (1,57,40). O estudo do SWOG analisou padrões de primeira recorrência e notaram 11% de recorrência apenas local/regional e 61% de recorrência apenas à distância, com uma proporção significativa somente no cérebro. Um estudo incluiu apenas pacientes N2, que tiveram uma sobrevida média de 25 meses (58). Os dois estudos usando RT hiperfracionada tiveram sobrevidas médias de 19 e 25 meses (57,58).

No estudo do SWOG, houve conversão patológica em 22% das ressecções, a sobrevida média foi de 13 meses, a sobrevida de dois anos foi de 37% e a sobrevida de três anos foi de 27%. É interessante que os pacientes com conversão patológica completa da doença linfonodal tiveram uma sobrevida média de 30 meses comparada com 10 meses para aqueles com tumor linfonodal residual ($P=0,0005$) (56). No estudo reportado por Choi, o estadiamento inferior ocorreu em 67% dos pacientes e houve uma sobrevida de cinco anos de 37% (58). No estudo italiano, a sobrevida de cinco anos foi de 53% para pacientes com uma ressecção completa e 0% para pacientes sem nenhuma ressecção (59).

Doença Mínima, não Volumosa, Ressecável

A quimioterapia de indução, com e sem RT variável sincronizada, foi testada em quatro estudos fase III randomizados recentes, relativamente pequenos (41,60-62) (Tabela 4). Nestes estudos, a cirurgia isolada foi considerada o tratamento padrão, devido à presença de doença mínima não volumosa. Apenas uma pequena porcentagem de tais pacientes tinha sido incluída nos estudos anteriores de modalidades combinadas para doença N2. Por causa da melhora significativa da sobrevida notada em dois dos estudos (41,62), atribuída à adição da quimioterapia adjuvante, eles têm recebido mais atenção nos editoriais. Os dois estudos que não mostram nenhuma melhora significativa na sobrevida com quimioterapia adjuvante, também devem ser avaliados para que se tenha uma perspectiva completa (60,61).

O estudo do NCI necessitou de documentação do envolvimento da N2 pela mediastinoscopia e biópsia intra-operatória (60). Embora encerrado prematuramente por causa dos resultados insatisfatórios, no seguimento de longo prazo o valor p continuou a ser significativo (55). O estudo japonês usou vindestina/cisplatina pré-operatória, o que não melhorou a sobrevida de 2 ou 3 anos em relação à cirurgia isolada. Na verdade, os pacientes que tiveram cirurgia apenas, no estudo japonês, tiveram uma sobrevida de 2 e 3 anos, similar à dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante e substancialmente superior à dos pacientes com cirurgia isolada nos três outros estudos com quimioterapia adjuvante (41,60,61).

Os estudos de Roth e Rosell foram muito discutidos e os seus resultados foram um pouco controversos, devido aos seus resultados fortemente positivos favorecendo a quimioterapia adjuvante e o pequeno número de pacientes (60) em ambos os estudos (41,62). Também, alimentando a controvérsia, está o fato de que o envolvimento N2 não foi obrigatório e a mediastinoscopia não era mandatória se o mediastino fosse negativo por tomografia computadorizada. O estudo de Roth teve 40% de pacientes em estágio IIIB e IV no grupo de cirurgia isolada, levando a especulação de que a má distribuição de estádios entre os dois grupos foi desviada em favor do grupo de quimioterapia. Em contraste, o estudo de Rosell teve uma sobrevida inesperadamente baixa (0% em 3 anos) no grupo de cirurgia isolada, embora 37% tivessem apenas doença N0 ou N1. Outros fatores, tais como desequilíbrios não detectados em um ou diversos fatores prognósticos entre os grupos do estudo para os dois estudos, podem explicar as diferenças observadas.

Embora estes quatro estudos não discutam a questão se a RT contribui com alguma coisa para a terapia de indução, eles fornecem uma justificativa adicional para combinar quimioterapia com RT no pré-operatório.

Sobrevida em Longo Prazo

As variações de estadiamento, as exigências variáveis de elegibilidade e a falta de documentação patológica do status N2 nos vários estudos descritos acima respondem pela ampla faixa de sobrevida de 3 a 5 anos mostrada

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

(3 anos = 23% - 56%; 5 anos = 17% - 34%) (40,41,54,56,62-64). Deve-se enfatizar que estes resultados aplicam-se apenas a pacientes com um bom estado, já que os estudos restringiram a participação a pacientes com características ideais de tolerância ao tratamento. Falta ver quanto os pacientes menos saudáveis vão tolerar tal tratamento e como o tratamento tem que ser modificado para manter a tolerância. Nenhum regime de indução pode ser identificado como superior, neste momento, nem há uma combinação de quimioterapia que possa ser recomendada, já que nenhum estudo testou isto.

O intervalo ideal de radiação com relação à quimioterapia de indução ainda é uma questão aberta. Embora alguns sustentem que o regime de quimioterapia/RT concomitante é mais tóxico do que a quimioterapia e RT seqüencial no CPCNP irressecável, uma revisão cuidadosa das taxas de toxicidade observadas nos estudos discutidos acima, mostra que eles são bastante similares. Nenhum estudo foi conduzido comparando quimioterapia/RT concomitantes pré-operatórias e quimioterapia e RT seqüenciais, embora quimioterapia/RT concomitantes pareçam ser superiores à quimioterapia e RT seqüenciais em pelo menos um estudo fase III randomizado (65). A questão da seqüência também foi levantada pelo estudo do RTOG 94-10, que aguarda seguimento adicional e relatório de resultados. As questões pendentes são: o possível papel da RT hiperfracionada em substituição à RT com fracionamento padrão e os agentes quimioterápicos mais recentes, como os taxanes, vinorelbina e gemcitabine, substituindo os regimes baseados em platina em qualquer das escalas de duas modalidades pré-operatórias. Estudos fase II em andamento estabelecerão a segurança destas novas abordagens em circunstâncias pré-operatórias. Da mesma forma que nos estudos anteriormente descritos, os relatórios de resultados destes estudos fase II terão que ser cuidadosamente escrutinizados para que haja certeza de que qualquer melhora aparente seja atribuível à nova terapia que está sendo testada e não devido a discrepâncias de documentação do mix de subconjuntos e estádios.

Com base, tanto no estudo fase II do SWOG 8805 como no estudo fase II do RTOG 8901, um estudo fase III randomizado intergrupos em andamento (RTOG 9309), para CPCNP T1-3N2 comprovado por biópsia, está comparando quimioterapia (cisplatina e vimblastina) e RT (45 Gy/5 semanas) concomitantes e RT seguida por cirurgia, versus quimioterapia concomitante (cisplatina e vimblastina) e RT isolada (61 Gy/6 semanas). Este estudo discute diretamente o papel da cirurgia.

Como declarado em um relato recente do consenso da *International Association for the Study of Lung Cancer*, é prematuro concluir que a cirurgia pós-indução é o padrão de tratamento para pacientes com CPCNP em estágio IIIA (N2). A cirurgia após quimiorradiação não provou ser superior a quimiorradiação isolada e não deve ser aplicada rotineiramente em pacientes com doença N2 volumosa. Também, o valor da quimiorradiação ou quimioterapia isolada pré-operatória sobre a cirurgia isolada em N2 de volume mínimo, subconjuntos inicialmente ressecáveis, continua indefinido, com base nos pequenos números e na parcialidade de subconjuntos nos dois estudos randomizados que discutiram esta questão.

Portanto, embora ainda não exista nenhum benefício comprovado com a adição de quimioterapia pré-operatória ou quimioterapia/RT à cirurgia isolada para CPCNP N2, há evidência de que 60% - 75% dos pacientes responderão a esses regimes, que cerca de metade dos que respondem prosseguirão com ressecção cirúrgica e cerca de 10% de todos os pacientes admitidos terão uma conversão histológica completa do tumor. As taxas de sobrevida média e de sobrevida de 1 ano são sugestivas de um benefício, mas variações na seleção de casos, nas características de performance e na verificação histológica do status N2 tornam prematuro tirar conclusões até que estudos fase III randomizados intergrupos sejam concluídos. As taxas de toxicidade para os programas de combinação de quimioterapia/RT pré-operatória e de cirurgia podem ser substanciais, o que solidifica ainda mais os casos de tratamento com três modalidades de pacientes N2 conduzidos somente como parte dos estudos controlados e ainda não adequados para uso rotineiro pela comunidade (47). Embora seja atraente tentar-se uma ressecção em todos os pacientes após a quimioterapia, com ou sem RT e/ou adicionar novos agentes à RT de indução antes que dados sobre segurança e eficácia estejam disponíveis em subconjuntos claramente definidos, fazê-lo poderia reduzir os resultados do estudo intergrupos fase III que discute esta questão e asseguraria que a escolha do tratamento apropriado para o CPCNP N2 continue controverso por mais uma década.

Radioterapia e Quimioterapia Combinadas sem Cirurgia

Com o desenvolvimento de quimioterapia eficaz com cisplatina para o CPCNP, muitos estudos fase II sugeriram uma melhora na resposta e na sobrevida comparadas a resultados históricos com RT isolada (66,67). As taxas de resposta de

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

até 80%, com sobrevida média de até 16 meses e sobrevida de 2 anos de até 30%, foram reportadas com programas contendo altas doses de cisplatina mais etoposide combinados com RT com doses de 60 Gy em 6 semanas (68). Com base nessas observações, houve, pelo menos, 10 grandes estudos fase III randomizados de quimioterapia e RT versus RT isolada nos últimos 5 anos. Três metanálises de mais de 50 estudos randomizados também confirmaram um benefício para a sobrevida com a quimioterapia de indução usando regimes com platina (69-71). Dos muitos estudos, os resultados de estudos chaves selecionados estão resumidos na Tabela 5 e serão analisados a seguir.

Em geral, cinco dos estudos são positivos (mostrando um benefício para a sobrevida com quimioterapia e RT versus RT isolada) e 5 são negativos. O primeiro dos cinco estudos randomizados que ajudaram a estabelecer a combinação de RT e quimioterapia como um novo marco no tratamento de CPCNP localmente avançado foi o CALGB 8433, que mostrou um aumento de duas vezes nas taxas de sobrevida de 7 anos com a adição de dois cursos de quimioterapia de indução à RT padrão (72). Dos cinco estudos positivos, três contêm cisplatina em alta dose de indução, com ou sem outros agentes (50,72,73). Um usa cisplatina concomitante em baixas doses durante a RT (51) e o outro usa baixas doses de cisplatina durante a RT após terapia de indução com vindesina e ifosfamida (74). Os cinco estudos positivos reportam toxicidade aguda não hematológica grau 3 ou maior de 8,2% - 26% para os regimes sequenciais e 41% para o regime concomitante. Os tempos de sobrevida média, as taxas de sobrevida de 2 anos e as taxas de falha local variaram de 12 a 13,8 meses, 21% - 30%, e 22% - 83%, respectivamente, para os regimes positivos de quimioterapia/RT, comparadas a 9,7 a 12 meses, 12 a 19%, e 27 a 85%, respectivamente, para os regimes de RT isolada.

Um dos cinco estudos negativos usou baixa dose de cisplatina (em um regime CAP) antes, durante e depois de RT (75). Três dos cinco estudos negativos usaram baixa dose de cisplatina isolada durante a RT (variando entre 45 Gy/3 semanas a 60 Gy/6 semanas) diária ou semanalmente (76-78). Um dos cinco estudos negativos usou um regime não contendo cisplatina (MACC) como terapia de indução (79). Dos cinco estudos negativos, taxas de toxicidade aguda não hematológica grau 3 ou maior variaram de 15% a 21% para os regimes de quimioterapia/RT. Os tempos de sobrevida média, a taxas de sobrevida de 2 anos e as taxas de falha local variaram de 9,9 a 10,4 meses, 13%-40%, e 22%-50%, respectivamente, para os regimes de quimioterapia/RT.

Estudos recentes fase II e fase III exploraram regimes mais intensos de quimioterapia/RT concomitantes (57-62). Três de tais estudos fase II foram realizados pelo RTOG usando altas doses de cisplatina e vimblastina ou etoposide junto com RT padrão (63 Gy/6,5 semanas) ou hiperfracionada (69,6 Gy/5 semanas) RT. A toxicidade aguda não hematológica grau 3 ou maior foi aumentada nestes estudos, mas tempos de sobrevida média de até 17 meses e taxas de sobrevida de 2 anos de até 35% foram observados (80-82). No seguimento em longo prazo, o 88-08 confirmou o benefício para a sobrevida com a quimioterapia de indução, mas mostrou apenas uma taxa de sobrevida insignificante, marginalmente melhorada, com 69 Gy BID (73). Um estudo europeu fase III de 3 grupos de RT hiperfracionada com 64,8 Gy, com ou sem cisplatina e etoposide ou carboplatina e etoposide concomitantes, reportaram toxicidade aguda não hematológica grau 3 ou maior variando de 11,5% a 13,4% e a 16,1% para os três grupos, sendo o último considerado “muito tóxico” (83). Um benefício de longo prazo para a sobrevida foi, também, notado no acompanhamento mais longo (86). Um programa ainda mais agressivo de hiperfracionamento três vezes ao dia com 54 Gy em 12 dias contínuos (CHART) foi comparado pelo *Medical Research Council of the United Kingdom* à RT padrão com 60 Gy e mostrou uma vantagem distinta para a sobrevida (87). A sobrevida de um ano foi melhorada de 55% - 63% e a taxa de sobrevida de 2 anos de 20% - 29% e a melhora estava ligada a uma diminuição na recorrência local. Não houve nenhum aumento na toxicidade tardia.

Choy e colaboradores (88) testaram paclitaxel e carboplatina com RT hiperfracionada 69,6 Gy concomitantemente. A taxa de sobrevida em um ano de 63% foi observada e a sobrevida média não foi atingida. Em 1998, Wagner e colaboradores (89), reportaram os resultados preliminares de um estudo fase II de indução com paclitaxel e carboplatina seguido pelo regime de HART (57,6 Gy tid em 3 semanas). A taxa de sobrevida de um ano foi de 59%, a taxa de sobrevida média ainda não foi atingida, e esofagite aguda grave ocorreu em 63% dos pacientes. Com base nesses resultados, o ECOG está atualmente comparando, em um estudo fase III (2597), o regime de HART à RT padrão, ambos precedidos de quimioterapia de indução com carboplatina e paclitaxel. O *North Central Cancer Treatment Group* reportou resultados de um estudo de três grupos fase III, comparando RT padrão (60 Gy/6 semanas usando fracionamento diário), curso acelerado dividido (60 Gy/6 semanas usando fracionamento duas vezes por dia), e o mesmo curso acelerado de fracionamento com etoposide/cisplatina concomitantes

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

administrados a cada 3 semanas (90). O programa de fracionamento acelerado mostrou uma melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida comparadas à RT isolada. Os estudos fase III do RTOG e do ECOG devem fornecer uma compreensão adicional do papel da RT com fracionamento alterado combinada com quimioterapia, seja concomitantemente ou como indução.

A investigação sobre o uso de protetores de radiação para tecidos normais está em andamento, em um esforço para reduzir os efeitos agudos esofágicos e pulmonares. Tannehill e colaboradores (91), não reportaram nenhuma esofagite aguda grau 3 ou maior, quando amifostine foi administrada durante quimioterapia e RT concomitantes.

Embora as atuais diretrizes de prática declarem que a quimiorradiação é apropriada para pacientes selecionados com CPCNP localmente avançado, nenhum regime específico ou seqüência são sugeridos (92). Para se avaliar o uso de regimes concomitantes mais intensos e a questão do seqüenciamento da quimioterapia/RT, um estudo fase III de 3 grupos, recentemente concluído, (RTOG 9410) comparou a quimioterapia de indução seguida por RT padrão (60 Gy/6 semanas), quimioterapia e RT padrão concomitantes (60 Gy/6 semanas) e quimioterapia e RT hiperfracionada (69,6 Gy/5 semanas) concomitantes. Espera-se que os primeiros dados de resultados estejam disponíveis em meados do ano 2000.

Enquanto os resultados finais do RTOG 94-10 ainda são esperados, um relatório recente por Furuse, de acompanhamento em longo prazo de um estudo fase III japonês, comparando quimioterapia e RT seqüenciais e concomitantes, mostrou uma sobrevida em curto prazo significativamente melhor (MST 16,5 meses versus 13,3 meses) e sobrevida em longo prazo (sobrevida de 5 anos 15,8% versus 8,8%) para quimioterapia (mitomicina, vindesina, e cisplatina) e curso dividido de RT concomitantes, comparados à mesma quimioterapia administrada como indução, seguida por RT padrão em curso contínuo (65). As doses de quimioterapia não foram reduzidas no regime concomitante. Aparentemente, o curso dividido de RT conferiu alguma proteção contra a toxicidade aguda otimizada pela quimioterapia, já que a taxa de esofagite foi baixa em ambos os grupos.

Outro estudo, CALGB 9310, começou com o regime seqüencial baseado em platina do CALGB 8433 e adicionou carboplatina semanal durante a RT padrão (93). Esta adição não proporcionou nenhuma vantagem para a sobrevida sobre a quimioterapia/RT padrão seqüencial.

Há, também, um estudo fase II randomizado em andamento, patrocinado pela Bristol-Myers Squibb Oncology, usando paclitaxel e carboplatina, que compara quimioterapia seqüencial seguida por RT padrão, quimioterapia/RT padrão concomitantes, e quimioterapia seqüencial seguida por quimioterapia RT padrão. Os resultados deste estudo de 260 pacientes não são esperados até o final de 2000.

Quando considerados juntos, os estudos concluídos fase III de quimioterapia/RT combinadas (tabela 5) acentuam o controle local ainda bastante insatisfatório e as taxas de sobrevida de curto e longo prazos alcançadas com RT isolada (dos grupos de controle), mesmo usando técnicas modernas. Os regimes de quimioterapia/RT positivos parecem melhorar a sobrevida média e de curto prazo em até duas vezes e, embora a sobrevida de longo prazo seja um pouco melhorada, ela ainda é baixa. Os regimes positivos de quimioterapia/RT parecem ter em comum o uso de regimes de alta dose de cisplatina como terapia de indução ou baixa dose de cisplatina durante a RT; entretanto, há uma forte evidência positiva para regimes usando a quimioterapia de indução seqüencial seguida por RT. As taxas de toxicidade aguda não hematológicas são um pouco aumentadas, mas provavelmente aceitáveis, para os regimes de quimioterapia de indução isolada, e, definitivamente mais altas para os regimes concomitantes. O último poderia ser aceitável se justificado por um benefício comprovado para a sobrevida. O julgamento final sobre a eficácia em longo prazo deve, provavelmente, esperar a verificação de um acompanhamento mais longo dos estudos fase II concluídos e a conclusão dos estudos fase III em andamento.

Com os custos crescentes dos tratamentos de saúde, alguns têm se manifestado contra os regimes de quimioterapia e RT combinadas considerando-os não eficazes em termos de custo; entretanto, uma análise canadense recente concluiu que a terapia de modalidades combinadas e neoadjuvantes, para CPCNP IIIA, é eficaz em termos de custo e que considerações econômicas não devem ser uma barreira para o seu uso (94).

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras seqüências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Conclusões

Apenas um pequeno número de pacientes com CPCNP em estágio IIIA (N2) obtêm benefícios reais de uma ressecção cirúrgica primária. O grupo beneficiado inclui pacientes com doença T3N0-1 e pacientes sem nenhuma evidência de doença mediastinal em exames pré-operatórios, incluindo mediastinoscopia, nos quais se encontram nódulos N2 na toracotomia.

A RT torácica convencional isolada, até recentemente considerada o padrão de tratamento para pacientes N2, é inadequada para a sobrevida em longo prazo. Se novos programas de fracionamento e/ou programas de doses intensificadas melhorarem a sobrevida não é, portanto, até agora, comprovado. A RT isolada continua sendo uma opção razoável para pacientes N2 com estados característicos menos favoráveis, que podem ter menos probabilidade de serem candidatos às abordagens mais agressivas com modalidades combinadas.

Pacientes selecionados com doença no estágio IIIA (N2) podem se beneficiar de vários regimes de modalidades combinadas. A quimioterapia seqüencial com um mínimo de dois ciclos de um regime com alta dose de cisplatina, seguido por RT com pelo menos 60 Gy em 6 semanas, provavelmente melhora a sobrevida, comparada à RT isolada, em pacientes com um bom prognóstico. Os resultados da quimioterapia de indução seguida por cirurgia, com ou sem RT subsequente, também são encorajadores. Estudos randomizados em andamento e recentemente concluídos devem esclarecer o impacto real desta abordagem. A quimiorradiação concomitante pré-operatória sem cirurgia é factível, mas a toxicidade pode ser aumentada. As taxas de sobrevida reportadas nos estudos fase II desta estratégia não parecem ser superiores àqueles reportados nos estudos seqüenciais.

Mesmo que os melhores resultados dos estudos descritos acima sejam confirmados, e alguma forma de terapia de modalidades combinadas se torne uma prática padrão, 75% dos pacientes com CPCNP com estágios IIIA (N2) (15-25.000 pacientes nos Estados Unidos) continuariam a morrer a cada ano. Mais estudos clínicos com novos agentes quimioterápicos, abordagens inéditas de RT e técnicas cirúrgicas avançadas ainda serão necessárias no futuro.

Exceções Previstas

Nenhuma.

Informação de Revisão

Esta diretriz foi originalmente desenvolvida em 1996. Uma análise e uma revisão completas foram aprovadas em 1999. Todos os tópicos dos Critérios de Adequação são revistos anualmente e, sendo necessário, são atualizados.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras conseqüências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

TABELA 1

Maiores subgrupos nos pacientes estádio III do CPCNP

Grupo	Subgrupo
Doença mínima, sem massa	<ul style="list-style-type: none"> • T3N0 ou N1 • Linfonodos N2 não aumentados na TC • Somente N2 microscópico (TC negativa)
Doença não mínima, massa	<ul style="list-style-type: none"> • Massa N2 na TC ou raios-X de tórax • T4 (sem derrame) • N3

TABELA 2

MVP ou VP pré-operatório para estádio IIIA (N2) do CPCNP

Estudo	Número de Pacientes	RT	Ressecção Completa (%)	Mortalidade Operatória (%)	Sobrevida Média (meses)
Memorial (32, 63)	136	Variável (intra-operatória, pós-operatória)	65	4,4	19
Toronto (64)	55	Pós-operatória	51	8,0	21
LCSG (22)	20	Nenhuma	NA	17,0	13
CALGB (54)	74	Pós-operatória	62	3,1	15

CALGB=Cancer and Leukemia Group B; LCSG= Lung Cancer Study Group; MVP=mitomicina/vinblastina/cisplatina; VP=vinblastina/cisplatina; RT, radioterapia. NA = não aplicável

TABELA 3

QT + RT concomitantes seguida por cirurgia para CPCNP estádio III

Estudo	Número de Pacientes	T3N0-1/T4,N3 (%)	QT	Ressecção Completa (%)	Mortalidade Operatória (%)	Sobrevida Média (meses)
SWOG (56)	126	0/40	EP	71	8	15
LCSG (38)	85	0/13	PF	52	7	13
Rush-Pres. 40)	85	21/6	PF/PEF	71	4	22
CALGB (31)	41	20/0	PVF	61	15	16
Eberhardt (57)	94	6/12	EP	53	6	19
Choi (58)	42	0/0	PVF	81	7	25
Granone (59)	82	0/11	Cbo/E	95	1	ND

CALGB=Cancer and Leukemia Group B; EP=etoposide/cisplatina; LCSG=Lung Cancer Study Group; PEF=cisplatina/etoposide/5-fluorouracil; PVF=cisplatina/vinblastina/5-fluorouracil; SWOG=Southwest Oncology Group; Cbo/E= carboplatina/etoposide; ND=não declarado

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

TABELA 4

Estudos randomizados sobre cirurgia com ou sem QT pré-operatória em CPCNP ressecáveis

Estudo	Número de Pacientes	Estádios dos Subgrupos	QT	RT	2 a 3 anos	Sobrevida	Taxas
					QT	Sem QT	Valor P
NCI (60)	28	N2 por biópsia	EP x 2 pré-op.; x 4 pós-op.	Pós-op. apenas no grupo sem QT	46%	21%	.12
Japão (61)	83	IIIA clínico & alguns IIIB	VdP pré-op.	50-60 Gy com QT	37%	40%	NS
Roth (62)	60	III (N2 não requerido; alguns IIIB)	CyEP x 3 pré-op. e x 3 pós-op.	Somente se doença residual na cirurgia	56%	15%	<.05
Rosell (41)	60	IIIA (N2 não requerido)	PIM x 3 pré-op.	Pós-op. nos 2 grupos	30%	0%	<.05

CyEP=ciclofosfamida/etoposide/cisplatina; EP=etoposide/cisplatina; NCI=National Cancer Institute; PIM=cisplatina/ifosfamida/mitomicina; VdP=vindesine/cisplatina; pré-op=pré-operatório; pós-op=pós-operatório; QT=quimioterapia; NS=não significante.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras conseqüências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

TABELA 5

Fase III, estudos randomizados de quimioterapia e radioterapia seqüenciais ou concomitantes em CPCNP

Autor do estudo, grupo de estudo, número de pacientes	Momento QT - RT	Esquema QT-RT	Esquema RT	Estudo positivo/negativo	Toxicidade aguda QT+RT/RT %	Sobrevida média QT+RT/RT meses	Sobrevida em 2 anos QT+RT/RT %	Insucesso local
Sause (15); RTOG 452	Seqüencial	P/Vb(a) x 2 sg	60 Gy/6 S.	Positivo	26/22	13,8/11,4	30/19	38/NS
Dillman (48); CALGB 155	Seqüencial	P/Vb(a) x 2 sg	60 Gy/8 S.	Positivo	14/6	13,8/9,7	26/13	NS/NS
LeChevallier (49) 353	Seqüencial	VCPC(b) x 3 sg 65 Gy/5,5 S.; sg VCPC x 3	65 Gy/5,5 S.	Positivo	NE/NE	12/10	21/14	83/85
Morton (50); NCCCTG 114	Seqüencial	MACC(c) x 3 sg 60 Gy/6 S.; sg MACC x 2	60 Gy/6 S.	Negativo	21/9	10,4/10,3	21/16	50/47
Wolf (51) 85	Seqüencial mais concomitante	VI(d) x 1 sg P cada S. + 50 Gy/5 S.	P q S. + 50 Gy/5 S.	Positivo	8,2/11	13,7/9	24/12	22/27
Mattson (52); FLCSG	Seqüencial mais concomitante	CAP(a) fb CAP + 55 Gy/6 S.; sg CAP	55 Gy/6 S. split	Negativo	?/?	10,2/10,9	19/17	33/7
Schaake-Koning (53); EORTC	Concomitante	P(f) diário ou semanal + 30 Gy/2 S. + 25 Gy/2 S. (split)	30 Gy/2 S. + 20 Gy/2 S. (split)	Positivo	41*/11	13*/12**	26*/13	70*/81
Trovo (54) 173	Concomitante	P(g) diário + 45 Gy/3 S.	45 Gy/3 S.	Negativo	15/7	9,9/10,3	13/13*	48/43
Soresi (55) 95	Concomitante	P(h) semanal + 45 Gy/5 S.	50 Gy/6 S.	Negativo	?/?	16/11	40/25	?/?
Ansari (56) 183	Concomitante	P(i) dia 1, 23 & 43 + 60 Gy/6 S.	60 Gy/6 S.	Negativo	?/?	10,2/9	15/9	?/?

*Esquema diário de displatina: ** estimativa da curva de sobrevivência: ^autor chama isto de grupo isolado de radiação.

Esquema de Quimioterapia:

(a) P/Vb = cisplatina 100 mg/m²; vimblastina 5 mg/m²; vindesina 1,5 mg/m², nos 1° e 2° dias; lomustina 50 mg/m², no 2° dia e 25 mg/m² no 3° dia; displatina 100 mg/m² no 2° dia; ciclofosfamida 200 mg/m² nos 2° e 4° dias; (c) MACC = metotrexato 40 mg/m²; doxorubicina 40 mg/m²; ciclofosfamida 400 mg/m²; CCNU 30 mg VO; (d) VI + P = vindesina 3 mg/m², 1° ao 5° dias; ifosfamida 1500 mg/m², 1° ao 5° dias; ciplastina 20 mg/m², 1°, 8° e 15° dias; (e) CAP = ; (f) P = cisplatina 30 mg/m² semanal por 4 semanas (durante a RT) OU 6 mg/m² diário por 20 dias (durante a RT); (g) P = cisplatina 6 mg/m² diário por 15 dias (30 minutos antes de cada dose de RT); (h) P = ; (i) P = cisplatina (j) cisplatina 80 mg/m² nos 1° e 29° dias; Vd - vindesina 3 mg/m² nos 1°, 8°, 29° e 36° dias; Mitomicina 8 mg/m² nos 1° e 29° dias

ABREVIATURAS

QT = quimioterapia; RT = radioterapia; sg = segundas; S. = semana; NE = não estudado; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; CALGB = Cancer and Leukemia Group B; NCCCTG = North Central Cancer Treatment Group; FLCSG = Finnish Lung Cancer Study Group; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Condição Clínica: Terapia Neo-adjuvante para CPCNP Marginalmente Ressecável

Variante 1: T2N2M0.

<i>Tratamento</i>	<i>Índice de adequação</i>	<i>Comentários</i>
RT & QT	8	
RT	4	
Cirurgia & QT	4	
Cirurgia	3	
<i>Momento da QT com RT ou cirurgia, se administrada</i>		
Neoadjuvante	8	
Neoadjuvante mais concomitante	7	
Concomitante	7	
Pós-RT ou pós-cirurgia	4	
<i>RT local</i>		
45 Gy/5 semanas	8	Se administrada pré-operatoriamente.
60 Gy/6 semanas	8	
65 Gy/6 semanas	8	
50 Gy/5 semanas	8	Se administrada pré-operatoriamente.
69,6 Gy/6 1/2 semanas	5	
70 Gy/7 semanas	4	
64,8 Gy/6 semanas bid	2	
30 Gy/2 semanas	2	
45 Gy/3 semanas	2	
40 Gy/4 semanas	2	
55 Gy/7-8 semanas (<i>split course</i>)	2	
<i>Técnica de RT</i>		
Multicampos	8	
AP/PA	2	
<i>Para RT local</i>		
Planejamento computadorizado	8	
Planejamento com TC	8	
Colimação complexa	8	
Planejamento 3D	4	
<p><i>Escala dos critérios de adequação</i> 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado</p>		

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Referências

- Ginsberg RJ. Multimodality therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. An overview. *Chest* 1993; 103(9 Suppl):356S-359S.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111(6):1710-1717.
- van Klaveren RJ, Festen J, Otten HJ, Cox AL, de Graaf R, Lacquet LK. Prognosis of unsuspected but completely resected N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(2):300-304.
- Gozetti G, Mastorilli M, Bragaglia RB, et al. Surgical management of N2 lung cancer (abstract). *Lung Cancer* 1986; 2:96.
- Sawamura K, Mori T, Hasimoto S, et al. Results of surgical treatment of N2 disease (abstract). *Lung Cancer* 1986; 2:96.
- Martini N, McCaughan B, Bains MS, et al. Improved survival in resection for selected stage 3 lung cancer (abstract). *Lung Cancer* 1986; 2:97.
- Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S, et al. Significance of surgery in lung cancer. *Lung Cancer* 1986; 2:96.
- The Lung Cancer Study Grupo (LCSG). Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1986; 2:92.
- Watanabe Y, Shimizu J, Hayashi Y, Oda M, Watanabe S, Iwa T. Results of surgical treatment in patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39(1):44-49.
- Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastases (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(1):19-27.
- Vansteenkiste JF, De Leyn PF, Deneffe GJ, Demedts MG. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer* 1998; 19(1):3-13.
- Lilenbaum RC, Green MR. Multimodality therapy for non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1994; 8(5):25-31.
- Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Perez CA. N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses of 60 Gy by the Radiation Therapy Oncology Grupo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(1):7-12.
- Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with radiation oncology grupo stage III non small cell lung carcinoma: report by the Radiation Therapy Oncology Grupo 83-11. *J Clin Oncol* 1990; 8(9):1543-1555.
- Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Grupo (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Grupo (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresected N2 non small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87(3):198-205.
- Koh WJ, Krall JM, Peters LT, et al. Neutron versus photon radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer: results of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3):499-505.
- Duncan W. An evaluation of results of neutron therapy trials. *Acta Oncol* 1994; 33(3):299-306.
- Brach B, Buhler C, Hayman MH, Joyner LR Jr, Liprie SF. Percutaneous computed tomography-guided fine needle brachytherapy of pulmonary malignancies. *Chest* 1994; 106(1):268-274.
- Aygun C, Weiner S, Scariato A, Spearman D, Stark L. Treatment of non-small cell lung cancer with external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1):127-132.
- Payne DG. Preoperative radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 1991; 7:47-56.
- Payne DG. Is preoperative or postoperative radiation therapy indicated in non-small cell cancer of the lung? *Lung Cancer* 1994; 10(Suppl 1):S205-S212.
- Lad T, Wagner H, Piantadosi S. Randomized phase II evaluation of preoperative chemotherapy alone and radiotherapy alone in stage IIIA non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:258.
- Lad TE. Post-surgical therapy in stage I, II, IIIA non-small cell lung cancer [Review]. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4(6):1111-1119.
- Emami B, Kaiser L, Simpson J, Shapiro S, Newman TE, Evans WK. Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(5):441-448.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analysis of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(5):1402-1408.
- Logan DM, Lochrin CA, Darling G, Eady A, Newman TE, Evans WK. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for stage II or IIIA non-small-cell lung cancer after complete resection. *Cancer Prev Control* 1997; 1(5):366-378.
- Keller S, Adak S, Wagner H, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer: An intergrupo trial (E3590) (abstract 1793). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:465a.
- Comella P, Scoppa G, Daponte A, et al. Alternated approach with local irradiation and combination chemotherapy including cisplatin or carboplatin plus epirubicin and etoposide in intermediate stage non small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 74:1874-1881.
- Bonomi P. Radiation and simultaneous cisplatin in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3):739-746.
- Langer CS, Curran WJ, Keller SM, et al. Report of phase ii trial of concurrent chemoradiotherapy with radical thoracic irradiation (60 Gy), infusional fluorouracil, bolus cisplatin and etoposide for clinical stage IIIB and bulky IIIA non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:469-478.
- Strauss GM, Langer MP, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of stage IIIA non-small cell lung carcinoma: a critical review of the literature and strategies for future research. *J Clin Oncol* 1992; 10(5):829-838.
- Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55(6):1365-1374.
- Elias AD, Skarin AT, Gonin R, et al. Neoadjuvant treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(1):26-36.
- Albain K, Rusch V, Crowley J, Turrisi A, Rice T, Livingston R. Concurrent cisplatin/etoposide (PE) plus chest radiation (CRT) followed by surgery for stages 3A(N2) and 3B non-small cell lung cancer (abstract 1120) (later results of SWOG 8805). *Proc ASCO* 1994; 13:337.
- Albain K, et al. Concurrent cisplatin, VP 16, and chest irradiation

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

- in stage III non-small cell lung cancer; report of a CALGB phase II study (this is early results of swog8805). *J Clin Oncol* 1992; 10:1237-1244.
36. Weitberg AB, Yashar J, Glicksman AS, et al. Combined modality therapy for stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1993; 29A(4):511-515.
 37. Bonomi P. Radiation and simultaneous cisplatin in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3):739-746.
 38. Weiden PL, Piantadosi S. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer: A phase II study of the Lung Cancer Study Grupo. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(4):266-272.
 39. Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small cell lung cancer: long term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* 1989; 40(4):266-274.
 40. Faber LP, Kittle CF, Warren WH, et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1989; 47(5):669-675.
 41. 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(3):153-158.
 42. Kirn DH, Lynch TJ, Mentzer SJ, et al. Multimodality therapy of patients with stage IIIA, N2 non-small-cell lung cancer. Impact of preoperative chemotherapy on resectability and downstaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106(4): 696-702.
 43. Eagan RT, Ruud C, Lee RE, Pairolero PC, Gail MH. Pilot study of induction therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) and chest irradiation prior to thoracotomy in initially inoperable stage III M0 non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(10):895-900.
 44. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Grupo Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(1):97-106.
 45. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepard FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II trial. *J Clin Oncol* 1992; 10(5):580-586.
 46. Bonomi P, Gale M, Taylor SG, et al. Prognostic significance of complete remission in stage III non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:230.
 47. Holmes EC, Ruckdeschel J. Preoperative chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 6):97-100.
 48. Fleck J, Camargo D, Godoy P, et al. Chemoradiation therapy alone versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer. Preliminary report of a phase III, randomized trial (abstract 1108). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:333.
 49. 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(14):940-945.
 50. Le Chevalier, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994; 10(Suppl 1):S239-S244.
 51. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small Cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(8): 524-530.
 52. Bitran J, Golomb H, Hoffman P, et al. Protochemotherapy in non-small cell lung carcinoma. An attempt to increase surgical resectability and survival. A preliminary report. *Cancer* 1986; 57(1):44-53.
 53. Goss G, Paszat L, Newman T, Evans WK, Browman G. Use of preoperative chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in technically resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. Provincial Lung Cancer Disease Site Grupo. *Cancer Prev Control* 1998; 2(1):32-39.
 54. Sugarbaker D, Herndon J, Kohman L, Krasna, MJ, Green MR. Results of Cancer and Leukemia Grupo B Protocol 8935. A multi-institutional phase II tri modality trial for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(3):473-485.
 55. Albain KS. Induction Chemotherapy with/without radiation followed by surgery in stage III non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1997; 11(Suppl 9):5157.
 56. Albain KS, Rusch VW, Crowley JT, 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 Southwestern Oncology Grupo phase II study 8805. *J Clin Oncol*; 1995; 13(8):1880-1892.
 57. Eberhardt W, Wilke 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* 1998; 16(2):622-634.
 58. Choi NC, Carey RW, Daly W, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(2):712-722.
 59. Granone P, Margaritora S, Cesario A, et al. Concurrent radio-chemotherapy in N2 non small cell lung cancer: interim analysis. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1997; 12(3):366-371.
 60. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53(6):992-1008.
 61. Yoneda S, Hibino S, Gotoh I, et al. A comparative trial of induction chemoradiotherapy followed by surgery or immediate surgery for stage III CNPC (abstract 1128). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 367.
 62. Roth J, Fossells F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9):673-680.
 63. Pisters KM, Kris MG, Gralla R, et al. Pathologic complete response in advanced non-small cell lung cancer following preoperative chemotherapy: implications for the design of future non-small cell lung cancer combined modality trials. *J Clin Oncol* 1993; 11(9):1757-1762.
 64. Burkes R, Shepard F, Ginsberg RJ, Zzaman MB, Heelan RT, Martin M. Induction chemotherapy with MVP in patients with stage IIIA (N2) unresectable non-small cell lung cancer. The Toronto experience (abstract 1078). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 327.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

65. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2692-2699.
66. Hazuka MB, Crowley JJ, Bunn PA, O'Rourke M, Braun TJ, Livingston RB. Daily low-dose cisplatin plus concurrent high-dose thoracic irradiation in locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Results of a Phase II Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1994; 12(9):1814-1820.
67. Robinow JS, Shaw EG, Eagan RT, et al. Results of combination chemotherapy and thoracic radiation therapy for unresectable non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(6):1203-1210.
68. Friess GG, Balkadi M, Harvey, WH. Simultaneous cisplatin and etoposide with radiation therapy in loco-regional non-small cell lung cancer. Final results of a pilot trial. In: *Small Cell Lung Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer*. Gralla RJ, Einhorn LH, eds. Royal Society of Medicine Services Limited; 1989:121-126.
69. 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. *Br Med J* 1995; 311:899-909.
70. Mariano P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76:593-601.
71. Prichard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125:723-729.
72. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17): 1210-1215.
73. Sause W, Kolesar P, Taylor S, 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(2):358-364.
74. Wolf M, Hans K, Becker H, et al. Radiotherapy alone versus chemotherapy with ifosfamide/vindesine followed by radiotherapy in unresectable locally advanced non small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 4):42-47.
75. Mattson K, Holsti LP, Holsti P, et al. Inoperable non small cell lung cancer; radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24(3):477-482.
76. Trovo NG, Minotel E, Fravelun G, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:11-16.
77. Soresi E, Clerici M, Grilli R, et al. A randomized clinical trial comparing radiation therapy versus radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum in the treatment of locally-advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 15(Suppl7):20-25.
78. Ansari R, Tokara R, Fisher W, et al. A phase III study of thoracic irradiation with and without concomitant cisplatin in locally advanced unresectable non small cell lung cancer, a Hoosier Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:241.
79. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non small lung cancer. A randomized phase III trial. *Ann Intern Med* 1991; 115(9):681-686.
80. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Phase II trial of combination chemotherapy and irradiation in non small cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology Group 88-04. *Am J Clin Oncol* 1992; 15(2):163-167.
81. Byhardt RW, Scott CB, Ettinger DS, et al. Concurrent hyperfractionation irradiation and chemotherapy for unresectable non small cell lung cancer. Results of Radiation Therapy Group 90-15. *Cancer* 1995; 75(9):2337-2344.
82. Lee JS, Scott C, Komaki R, et al. Promising outcome of concurrent chemo-radiation therapy with oral VP-16 and cisplatin for locally advanced inoperable non small cell lung cancer; RTOG protocol 91-06. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:363.
83. Jeremic B, Jevremovic S, Mijatovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1993; 71(11):3732-3736.
84. Bunn PA. The treatment of non-small cell lung cancer: current perspectives and controversies, future directions. *Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 6):49-59.
85. Bonomi P. Treatment of stage III non-small cell lung cancer with thoracic radiation therapy and simultaneous platinum chemotherapy. *Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 6):101-108.
86. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14(4):1065-1070.
87. Saunders MI, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer. A randomized multicentre trial. *Lancet* 1997; 350:161-165.
88. Choy H, DeVore RD, Hande KR, et al. Phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer. A Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network (VCCAN) Trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:467a.
89. Wagner H, Antonia S, Shaw G, et al. Induction chemotherapy with carboplatin and paclitaxel followed by hyperfractionated accelerated radiation for patients with unresectable stage IIA and IIB non-small-cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:469a.
90. Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, et al. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III study. *Cancer* 1998; 82(6):1037-1048.
91. Tannehill SP, Mehta MP, Larson M, et al. Effect of amifostine on toxicities associated with sequential chemotherapy and radiation therapy for unresectable non-small cell lung cancer: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2850-2857.
92. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(8):2996-3018.
93. Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):4-11.
94. Evans WK, Will BP, Berthelot JM, Earle CC. Cost of combined modality interventions for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(9):3038-3048.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.