

Wpływ przedoperacyjnej chemioterapii na powikłania po leczeniu operacyjnym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

The effect of neoadjuvant chemotherapy on complications in patients undergoing surgical treatment for non small cell lung cancer

Dariusz Tomaszewski, Ina Zając-Lenczewska, Łukasz Plichta, Mariusz Łapiński, Maciej Murawski, Adam Sternau, Jan Skokowski

Z Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Skokowski

Summary: Neoadjuvant chemotherapy before resection is being the standard of care for stage IIIA non-small cell lung cancer in many institutions. The risk of complications in patients undergoing thoracotomy after induction chemotherapy remain controversial. We reviewed our experience. From 1998 to 2003, 29 patients underwent pulmonary resection after induction chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Pneumonectomies were performed for 16 (55,2%) patients (2 right sleeve pneumonectomy and 1 pneumonectomy with wedge excision of tracheal carina), lobectomies for 11 (37,9%) patients (3 right upper sleeve lobectomy), segmentectomies for 1 (3,45%) patient and explorative thoracotomy for 1 (3,45%) patient. There were 3 (10,3%) postoperative deaths, all after right pneumonectomy; 2 caused by pneumonia of the left lung, 1 caused by pulmonary embolism in patient after rethoracotomy for hemothorax. The postoperative complications included pneumonia in 2 patients, postoperative bleeding in 2, hemothorax in 1, prolonged intubation in 1, vocal cord paralysis in 2, cardiac arrhythmia in 2, atelectasis in 1 and residual air space in 1, resulting in 41,4% morbidity. Most of complications occurred after right pneumonectomy (45,5%). The mortality of patients who had received induction chemotherapy was higher than that of a comparative group of 1529 who underwent lung resection or only exploration without induction chemotherapy during the same period, and the difference was significant (10,3% vs 4,1%; $p=0,01$). Morbidity differences were not significant ($p=0,94$).

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 477:481

Key words: perioperative complications, lung cancer, neoadjuvant chemotherapy

Leczenie chirurgiczne jest uznanym standardem postępowania u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), zarówno w I, jak i II stopniu zaawansowania patologicznego. Wyniki leczenia chirurgicznego chorych w III stopniu zaawansowania są dobrze udokumentowane i niestety, niezadowolające. W stopniu IIIA, po radykalnej resekcji (R0), długoletnie przeżycie dotyczy 8 – 30% operowanych chorych (4, 22). Niepowodzenie leczenia w tej grupie wynika z obecności odległych mikroprzerzutów, nie wykrytych w czasie kwalifikacji chorych do radykalnego leczenia chirurgicznego. Ujawnienie się tych przerzutów w przyszłości doprowadza do zgonu chorego w 80% przypadków (7, 18). W minionych latach przeprowadzono liczne próby kliniczne stosowania chemioterapii, jedno- i wielolekowej, u chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Tylko nieliczni autorzy stwierdzili wzrost 5-letnich przeżyć o prawie 5%, ale badania ich dotyczyły małych grup chorych i wyniki nie były znamienne statystycznie ($p=0,08$) (1, 12, 13, 26). Bardziej zachęcające wydaje się zastosowanie leczenia chemicznego w okresie przed radykalną operacją (1). Metoda ta, polegająca na induk-

cyjnej chemioterapii (2 lub 3 cykle) poprzedzającej leczenie operacyjne, staje się standardem w leczeniu chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania (3, 17, 18). Celem metody jest zwiększenie odsetka radykalnych operacji i przeżyć odległych, poprzez wyeliminowanie mikroprzerzutów. Obecnie, indukcyjna chemioterapia jest stosowana także u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania NDRP, a nieliczne, opublikowane dotychczas wyniki tych badań nie upoważniają do wyciągania ostatecznych wniosków (8, 24).

Pomimo coraz szerszej akceptacji skojarzonego leczenia chorych na NDRP, rodzi się pytanie, czy indukcyjna chemioterapia zwiększa ryzyko operacyjne, wpływając na wzrost śmiertelności i liczbę powikłań pooperacyjnych. Przegląd piśmiennictwa nie pozwala udzielić jednoznacznej odpowiedzi. Liczba chorych poddawanych indukcyjnej chemioterapii na pewno będzie wzrastać, dlatego uważamy za celowe przedstawienie własnych doświadczeń.

Celem pracy jest retrospektywna ocena śmiertelności i powikłań po operacyjnym leczeniu chorych na NDRP, poddanych indukcyjnej chemioterapii.

Material i metody

W latach 1998-2003, operowano 29 chorych, u których wcześniej przeprowadzono indukcyjną chemioterapię z powodu miejscowo zaawansowanego NDRP. Było wśród nich 24 mężczyzn (82,8%) i 5 kobiet (17,2%), w wieku od 42 do 70 lat (średnia 58). Wszyscy chorzy mieli ustalone rozpoznanie nowotworu w oparciu o badanie histologiczne wycinków pobranych w czasie bronchoskopii lub badanie cytologiczne materiału pobranego podczas biopsji cienkoigłowej. U wszystkich chorych wykonano badania RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, bronchoskopię i TK klatki piersiowej. W 10 przypadkach przeprowadzono mediastinoskopię, która u 8 chorych (80%) potwierdziła dodatnią cechę N2. Określono stopień zaawansowania klinicznego dla wszystkich chorych. Grupę IIB stanowiło 4, grupę IIIA 21, grupę IIIB 3 chorych. Jeden chory był w IV stopniu zaawansowania z powodu dodatkowej, przerzutowej zmiany w innym płacie tego samego płuca, potwierdzonej badaniem cytologicznym na drodze biopsji cienkoigłowej. U wszystkich chorych zakwalifikowanych do indukcyjnej chemioterapii, określono stopień sprawności w oparciu o skalę Zubroda (tab. 1). Średnie wartości spirometryczne wynosiły: VC-83,3%, FEV₁-78,3%. W badanej grupie stwierdzono obecność nadciśnienia tętniczego u 9 chorych, cukrzycę i otyłość u 2, chorobę niedokrwinną mięśnia sercowego u 3. W pojedynczych przypadkach obserwowano chorobę wrzodową, zaburzenia rytmu serca, wyrównaną marskość wątroby i stan po przebytej gruźlicy płuc.

Wskazaniem do zastosowania indukcyjnej chemioterapii, przed planowym leczeniem operacyjnym, było zaawansowanie miejscowe nowotworu klasyfikowane jako cT3 w 2 przypadkach i cT4 w 3, dodatnia cecha N2 w badaniach obrazowych lub po mediastinoskopii u 22 chorych, IV stopień zaawansowania choroby w 1 przypadku. Jeden chory nie wyrażał zgody na leczenie operacyjne, w związku z czym zastosowano chemioterapię, po przebyciu dwóch kursów poddał się operacji. Wszyscy chorzy otrzymali pochodne platyny, jako podstawowy lek w chemioterapii przedoperacyjnej, w połączeniu z gemcytabiną lub winblastyną, winorelbina, etopozydem, taxolem. Dwóch chorych, jeden z guzem Pancoast'a, drugi z pierwotnie rozpoznany rakiem drobnokomórkowym (rozpoznanie nie potwierdzone pooperacyjnym badaniem histologicznym) dodatkowo zostali poddani indukcyjnej radioterapii (40 i 55 Gy). Po leczeniu indukcyjnym przeprowadzono ponownie ocenę kliniczną chorych, polegającą na określeniu stanu sprawno-

Tabela I. Stopień sprawności chorych, typ histologiczny raka i stadium zaawansowania przed i po indukcyjnej chemioterapii (IC) oraz resekcji
Table I. Zubrod scale, histologic type and stage before and after IC and resection

Skala Zubroda / Zubrod scale	Przed Before IC	Po After IC
0	2	7
1	17	19
2	10	3
Razem / Total	29	29
Typ histologiczny raka / Histologic type	Przed IC	Po IC i resekcji
płaskonabłonkowy / squamous cell	14	19
gruczołowy / adenocarcinoma	3	5
wielkokomórkowy / large cell	2	1
drobnokomórkowy / small cell	1	0
niedrobnokomórkowy / non small cell	9	1
mieszany / mixtum	0	2
nie rozpoznany / not diagnosed	0	1
Razem / Total	29	29
Stadium / Stage		
IA	0	0
IB	0	3
IIA	0	0
IIB	4	6
IIIA	21	12
IIIB	3	6
IV	1	1
Razem / Total	29	29

ści chorych i zmian w obrazie TK klatki piersiowej, wykonanym przed podjęciem leczenia operacyjnego, które zastosowano, we wszystkich przypadkach, po upływie 3-5 tygodni od zakończenia chemioterapii lub chemioradioterapii.

Do analizy danych użyto testu Chi² Pearsona. Wyniki znamienne statystycznie uznano przy określeniu poziomu istotności p<0,05.

Wyniki

Po indukcyjnej chemioterapii obserwowano u chorych zmniejszenie nasilenia dolegliwości i poprawę stanu sprawności (tabl.1). W badaniach obrazowych (TK) stwierdzono całkowite cofnięcie zmian u 1 chorego (3,45%), częściową regresję u 15 (51,7%), w 12 przypadkach (41,4%) obraz uznano za stabilny, a u 1 chorego (3,45%) stwierdzono nasilenie zmian – drugi guz w tym samym płucu. Określono typ histologiczny i stadium zaawansowania nowotworu, zarówno przed, jak i po operacji (tab. 1).

W jednym przypadku, z pierwotnym rozpoznaniem raka gruczołowego ustalonym w wyniku biopsji cienkoigłowej, w badanym materiale pooperacyjnym nie stwierdzono guza i nie określono zarówno typu raka, jak i p TNM. U 16 chorych (55,2%) wykonano wycięcie płuca (prawego – 11, lewego – 5), wycięcie płata wykonano w 11 przypadkach (37,9%). Jeden chory został poddany segmentektomii (3,45%). Tylko w 1 przypadku (3,45%) wykonano torakotomię zwiadowczą u chorego, który w badaniach obrazowych nie wykazywał zmian po leczeniu indukcyjnym, a w trakcie operacji rozpoznano rozległe naciekanie nowotworu na struktury wnęki płucnej i przelyku od strony przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy. W 6/29 przypadkach (20,7%) rozszerzono zabieg o plastykę oskrzeli. Dwukrotnie wykonano mankietowe wycięcie płuca prawego, trzykrotnie mankietowe wycięcie płata (1 raz dwóch płatów), u jednego chorego wycięto ostrogę tchawicy. W pojedynczych przypadkach wycięto częściowo worek osierdziowy, przedsionek lewy, klinowo guz przerzutowy, zlokalizowany w innym płacie tego samego płuca oraz dwukrotnie ścianę klatki piersiowej. Operację radykalną (RO) wykonano u 24 chorych (82,8%), w 2 przypadkach (6,9%) pozostawiono makroskopowo widoczne zmiany nowotworowe (R2), trzykrotnie (10,3%) odnotowano niedoszczętność operacji (R1) w końcowym badaniu histopatologicznym, 2 razy w linii odcięcia oskrzela i raz w linii cięcia ściany klatki piersiowej.

Ogółem wystąpiło 12 (41,4%) powikłań u 8/29 (27,6%) operowanych chorych. Powikłania występowały przede wszystkim u 6/16 (37,5%) chorych poddanych wycięciu płuca, głównie prawego (5/11 – 45,5%), pod postacią zapalenia płuc (2x), krwawienia (2x), krwika (1x) i przedłużonej intubacji (1x). W jednym przypadku lewej pneumonektomii stwierdzono chrypkę, migotanie przedsionków i niedodmę. Tylko w dwóch przypadkach po wycięciu płata płuca lewego obserwowano porażenie struny głosowej, migotanie przedsionków i resztkową komorę odmową. Wyniki te porównano z powikłaniami w grupie 255 chorych na raka płuca leczonych w 2003r, wyłącznie operacyjnie. Wystąpiły 103 powikłania pooperacyjne (40,4%). Różnice te okazały się statystycznie nieznamienne ($p=0,94$)

W okresie pooperacyjnym zmarło 3 (10,3%) chorych. Wszyscy przebyli wycięcie płuca (3/16 – 18,8%), w każdym przypadku było to wycięcie płuca prawego (3/11 – 27,3%). Dwóch chorych zmarło na zapalenie jedyne płuca lewego, w 9 i 20 dobie pooperacyjnej. Jeden chory zmarł w 42 dobie, po retorakotomii z powodu krwika. Przy-

czyną zgonu był zator tętnicy płucnej. Nie było zgonów wśród chorych, którzy przebyli wycięcie płuca lewego lub resekcję mięszu płucnego mniejszą od pneumonektomii. Uzyskane wyniki porównano z wynikami grupy chorych leczonych operacyjnie w latach 1998-2003 z powodu raka płuca, bez wstępnego leczenia indukcyjnego. W omawianym okresie wykonano 1529 resekcji mięszu płucnego z powodu raka, w tym 548 pneumonektomii (35,8%), 865 lobektomii (56,6%), 116 segmentektomii lub resekcji brzeżnych (7,6%), 106 torakotomii zwiadowczych (6,5%). Śmiertelność okołoperacyjna dla całej grupy wynosiła 4,1%, po wycięciu płuca 6,1%, wśród chorych po wycięciu płata 3,1% i 2,1% po segmentektomii lub resekcji brzeżnej. Wycięcie płuca prawego było obciążone 11,1% zgonów, a płuca lewego 2,65%. Częstość zgonów była wyraźnie większa w grupie chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii ($p=0,01$).

Omówienie

Chemioterapia indukcyjna, poprzedzająca leczenie chirurgiczne chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, staje się w wielu ośrodkach postępowaniem standardowym. Wcześniejsze publikacje wskazują na około 5% wzrost 5-letnich przeżyć w tej grupie chorych (6, 8, 11, 21). Jednocześnie rodzi się pytanie, jaki wpływ na przebieg pooperacyjny, powikłania i śmiertelność, ma stosowana w okresie przedoperacyjnym chemioterapia. Analiza 2200 chorych na raka płuca leczonych jedynie resekcją mięszu płucnego, przeprowadzona przez Ginsberga i wsp. (5), wykazała 3,7% zgonów pooperacyjnych, w tym po wycięciu płuca 6,2%, a po wycięciu płata 2,9%. W materiale własnym, odsetek zgonów wśród chorych leczonych tylko chirurgicznie jest podobny. W pracy Rosell'a i wsp. (19) śmiertelność pooperacyjna wynosiła 7%, zarówno w grupie chorych leczonych indukcyjną chemioterapią a następnie operacyjnie, jak i w grupie leczonej tylko chirurgicznie. Roth i wsp. (21) nie mieli zgonów w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony, z kolei wśród chorych leczonych tylko operacyjnie odnotowali 6% śmiertelność pooperacyjną. Różnice te nie były znamienne statystycznie. W publikacji Elias'a i wsp. porównano 8,7% zgonów pooperacyjnych w grupie chorych leczonych chirurgicznie, po indukcyjnej chemioterapii z 0% śmiertelnością wśród chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie. Różnice te okazały się znamienne statystycznie (17).

W materiale własnym, śmiertelność pooperacyjna w grupie chorych poddanych chemiotera-

pii indukcyjnej i następowej resekcji jest wyższa (10,3%), zarówno od wyników uzyskanych we własnej grupie kontrolnej (4,1%), jak i podawanych przez innych autorów, które wahają się w granicach od 2,5% do 8% (10, 15). Analizując przyczyny tego faktu, należy zwrócić uwagę na wysoki odsetek pneumonektomii (55,2%), w porównaniu do 20,6% i 7,4%, przedstawionych w pracach Martina i wsp. (9) oraz Muraoki i wsp. (11). Wszyscy chorzy, którzy zmarli, przebyli wycięcie płuca prawego. Uważa się, że pneumonektomia prawostronna predysponuje wzrost powikłań i śmiertelności w stosunku do pneumonektomii lewostronnej, jak i do innych, mniej rozległych operacji. W 1989r, Wahi i wsp. (27), wykazali 12% śmiertelności po wycięciu płuca prawego i 1% po pneumonektomii lewostronnej. W materiale własnym, blisko 75% zgonów po wycięciu płuca jest wynikiem pneumonektomii prawostronnej, a odsetek zgonów jest zbliżony do podanego przez Wahi. Tak jak i inni autorzy (16), uważamy, że należy ostrożnie kwalifikować chorych do wycięcia prawego płuca lub unikać tego typu operacji, wykorzystując techniki operacji plastycznych, przede wszystkim oskrzeli, ale i także tętnic płucnych.

Ocena wpływu przedoperacyjnej chemioterapii na powikłania pooperacyjne u chorych poddanych resekcji mięszu płucnego jest nadal kontrowersyjna. Do chwili obecnej pojawiło się mało prac oceniające to ryzyko. Z jednej strony spotykamy się z doniesieniami o wyraźnym, statystycznie znaczącym, wzroście liczby powikłań zagrażających bezpośrednio życiu, takich jak zapalenie płuc, potrzeba przedłużonego oddechu zastępczego, która wiąże się z pobytem w oddziale intensywnej opieki medycznej i tracheostomią (17). Zwracana jest także uwaga na trudności operacyjne spowodowane włóknieniem węzłów chłonnych i tkanek śródpiersia po zastosowanej chemioterapii, co staje się przyczyną krwotoków śródoperacyjnych, przedłuża czas operacji i wymaga przetaczania krwi (11). Uważa się także, że nasilenie tych powikłań jeszcze wzrasta po operacjach rozszerzonych o plastykę oskrzeli, wycięcie ściany klatki piersiowej, itp.(17).

Autorzy francuscy zwracają uwagę na trudności w gojeniu kikuta oskrzela i występowanie przetok oskrzelowo-opłucnowych (2). Z kolei inne publikacje stwierdzają porównywalną liczbę i jakość powikłań w obydwu grupach chorych, zarówno leczonych indukcyjną chemioterapią z następową resekcją, jak i tylko chirurgicznie, podkreślając tylko stosunkowo dużą liczbę tych powikłań (14, 19, 20, 21). Jeżeli są wykazywane różnice, to nie są one statystycznie znamienne. Nawet operacje bronchoplastyczne są uważane, według niektórych autorów, za bezpieczne w tej grupie chorych, a korzyści wynikające z operacji alternatywnych dla wycięcia płuca są podkreślane przede wszystkim (16, 25).

W materiale własnym nie obserwowano zaburzeń w gojeniu, zarówno zespolenia oskrzela, jak i jego kikuta. W licznych przypadkach zanotowano trudności w preparowaniu tkanek, głównie w czasie wycinania węzłów chłonnych ze zwłókniałego śródpiersia. Nie wpływało to jednak na występowanie masywnych krwotoków. Wewnątrzserdziowe zaopatrywanie struktur naczyniowych wnęki płucnej pozwala ograniczyć lub wręcz uniknąć tych powikłań.

Ocena wyników wczesnych wykazała brak statystycznie znaczących różnic w obydwu grupach w aspekcie powikłań pooperacyjnych, natomiast stwierdzono wyższy odsetek zgonów pooperacyjnych w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną. W leczeniu chirurgicznym chorych na NDRP, opierając się zarówno na doświadczeniach własnych, jak i innych autorów, należy zdecydowanie unikać prawostronnej pneumonektomii, bez względu na rodzaj zastosowanego, lub nie, leczenia przedoperacyjnego. Ze względu na małą liczebnie badaną grupę chorych, nie należy ostatecznie oceniać wpływu przedoperacyjnej chemioterapii na powikłania pooperacyjne. Wymaga to dalszej obserwacji tej grupy chorych, której liczba sukcesywnie wzrasta, z jednoczesną oceną wpływu takiego leczenia na odsetek przeżyć odległych. Tylko równoległa ocena wyników wczesnych i odległych pozwoli określić rolę przedoperacyjnej chemioterapii w leczeniu chorych na NDRP.

Piśmiennictwo:

1. Bunn P. A., Mault J., Kelly K.: Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Chest* 2000, 117, 119S-122S
2. Depierre A., Milleron B., Moro D. i wsp.: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in respectable stage I (except T1N0), II, IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): French experience. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1999, 18, A 465, Abstract 1792
3. Furmanik F., Jabłonka S., Paprota K.: Rola i miejsce przedoperacyjnej chemioterapii (Neoadjuvant chemotherapy) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w III stopniu zaawansowania klinicznego. Czyżby nadzieja na poprawę wyników leczenia? *Pol Przegl Chir* 1995, 67, 12, 1286-1294
4. Ginsberg R. J.: Multimodality therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. An overview. *Chest* 1993, 103 (Suppl 4), 356-359
5. Ginsberg R. J., Hill L. D., Eagan R. T. i wsp.: Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983, 86, 654-658
6. Hensing T. A., Detterbeck F., Socinski M. A.: The role of induction therapy in the management of resectable non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 2000, 7, 45-55
7. Jabłonka S., Furmanik F., Jabłonka A. i wsp.: Principles of induction chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001, 34, 151-153
8. Kris M. G., Azzoli C. G.: Chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001, 34, 49-52
9. Martin J., Ginsberg R. J., Abolhoda A. i wsp.: Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risk of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001, 72, 1149-1154
10. Martini N., Kris M. G., Flehinger B. J. i wsp.: Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993, 55, 1365-1374
11. Muraoka M., Oka T., Akamine S. i wsp.: Postoperative complications of pulmonary resection after platinum-based induction chemotherapy for primary lung cancer. *Surg Today* 2003, 33, 1-6
12. Niiranen A., Niitamo-Korhonen S., Kouri M. i wsp.: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1992, 12, 1927-1932
13. Ohta M., Tsuchiya R., Shimoyama M. i wsp.: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 106, 703-708
14. Pass H. I., Progrebniak H. W., Steinberg S. M. i wsp.: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992, 53, 992-998
15. Pisters K. M. W., Ginsberg R. J., Giroux D. J. i wsp.: Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 119, 429-439
16. Rendina E. A., Venuta F., De Giacomo T. i wsp.: Safety and efficacy of bronchovascular reconstruction after induction chemotherapy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 114, 830-837
17. Roberts J. R., Eustis C., Devore R. i wsp.: Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001, 72, 885-888
18. Rosell R., Font A., Pifarre A. i wsp.: The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage IIIA NSCLC. *Chest* 1996, 109, 102-106
19. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. i wsp.: 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
20. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. i wsp.: Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: 7-year assessment of a randomized control trial. *Lung Cancer* 1999, 26, 7-14
21. Roth J. A., Fossella F., Komaki R. i wsp.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86, 673-680
22. Rusch V. W.: Resection of stage III non-small cell lung cancer following induction therapy. *World J Surg* 1995, 19, 817-822
23. Sonett J. R., Krasna M. J., Suntharalingam M. i wsp.: Safe pulmonary resection after chemotherapy and high-dose thoracic radiation. *Ann Thoracic Surg* 1999, 68, 316-320
24. Ukena D.: Chemotherapy in stage I + II non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001, 33 Suppl.1, 25-28
25. Veronesi G., Solli P. G., Leo F. i wsp.: Low morbidity of bronchoplastic procedures after chemotherapy for lung cancer. *Lung Cancer* 2002, 36, 91-97
26. Wada H., Hitomi S., Teramatsu T. i wsp.: Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14, 1048-1054
27. Wahi R., McMurtrey M. J., DeCaro L. F. i wsp.: Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989, 48, 33-37

Wpłynęła: 22.10.2004

Adres: Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM,
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7