

# ESTUDO DE FASE II DO USO DE QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE COMBINANDO CARBOPLATINA, MITOMICINA C E ETOPOSIDO À RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA BRONCOGÊNICO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS LOCALMENTE AVANÇADO

## *Phase II trial of the use of neoadjuvant carboplatin, mitomycin C and etoposide plus radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell carcinoma of the lung*

ANDRÉ M. MURAD<sup>1</sup> T. M. SALDANHA<sup>2</sup> J. E. MOURA<sup>3</sup> O. G. XAVIER<sup>4</sup> S. P. PEREIRA<sup>5</sup>

Vinte e três pacientes (22 homens e uma mulher) portadores de carcinoma broncogênico de células não-pequenas em estádios IIIA e IIIB, sem evidência de derrame pleural maligno; idade inferior a 70 anos; função cardíaca, renal e pulmonar adequadas e performance status superior ou igual a 60, foram tratados com 3 ciclos de carboplatina-300mg/m<sup>2</sup> dia 1, mitomicina C - 6mg/m<sup>2</sup> dia 1 e etoposido - 120mg/m<sup>2</sup> dias 1,2,3; em ciclos a cada 28 dias. Ao término da quimioterapia, os pacientes foram submetidos à radioterapia, com aplicação total de 54 Gy em 5 semanas, abrangendo a área do tumor e linfonodos hilares e mediastinais homolaterais. A mediana de idade foi de 60 anos (variação de 38 a 70). A mediana de Karnofsk PS foi de 70. Histopatologia: 16 escamocelular, 6 adenocarcinoma e 1 grande células. Quinze (65%) obtiveram respostas objetivas incluindo 3(13%) respostas completas, tomograficamente documentadas. Uma paciente foi levada à toractomia e teve sua resposta completa histologicamente documentada. A sobrevida mediana global foi de 12 meses (variação 3 a 24). A sobrevida de 12 meses foi de 50%. As recorrências observadas ocorreram tanto no local primário quanto sistematicamente. T toxicidade foi aceitável e previsível. O nadir mediano de trombocitopenia foi de 79.000/mm<sup>3</sup>. Três pacientes tiveram esofagite leve a moderada durante a radioterapia. Não ocorreu nenhum caso de óbito relacionado ao tratamento. A presente associação quimio/radioterápica parece induzir à regressão tumoral em um número razoável de pacientes portadores de carcinoma broncogênico localmente avançado, com uma aceitável toxicidade. Porém, o controle locorregional e sistêmico da doença e, conseqüentemente, a sobrevida a longo prazo, são modestos e necessitam ser amplificados.

**Unitermos:** Células não-pequenas - carcinoma broncogênico.  
Carcinoma broncogênico - radioterapia. Carcinoma broncogênico - quimioterapia neo-adjuvante.  
**Keywords:** Non-small cell - lung cancer. Lung cancer - radiation therapy. Lung cancer - neoadjuvant chemotherapy.

**Trabalho apresentado em sessão plenária do 8º Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica. São Paulo, 1993.**

- 1 - Professor Assistente-Mestre e Doutorando do Depto de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Responsável pelo Setor de Oncologia do Serviço de Hematologia/Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.
- 2 - Médica Oncologista, Membro do Setor de Oncologia do Serviço de Hematologia/Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.
- 3 - Médico Radioterapeuta do Hospital Belo Horizonte e da Santa Casa de Misericórdia de Minas Gerais.
- 4 - Médico Radioterapeuta do Instituto João Resende Alves, Belo Horizonte, MG.
- 5 - Cirurgião Torácico do Serviço de Pneumologia/Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Endereço para correspondência** - Prof. Dr. André Márcio Murad - Serviço de Hematologia/Oncologia - 2º Andar - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - Av. Alfredo Balena, 130 - CEP 30150-100 - Belo-Horizonte - MG.

### Introdução

Os pacientes portadores de carcinoma broncogênico de células não-pequenas com doença localmente avançada ou seja, em estádios IIIA e IIIB têm, via de regra um prognóstico reservado. Salvo uma minoria de pacientes que apresentam-se com estadiamento T3N0 ou T3N1, com extensão exclusiva para a parede torácica, ou T1-2 N2 com comprometimento limitado dos linfonodos mediastinais, que podem alcançar sobrevida de 2 anos de até 35% (10), a grande maioria já apresenta-se ao diagnóstico com doença considerada como irressecável ou incurável pela ressecção cirúrgica.

Por outro lado, o emprego do tratamento radioterápico exclusivo não parece beneficiar sobremaneira esse grupo de pacientes, mesmo quando aplicado em doses consideradas como ótimas. Estudos mais recentes de caráter multiinstitucional, coordenados pelo RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), demonstraram que a sobrevida mediana dos pacientes portadores de carcinoma broncogênico de células não-pequenas em estágio III, tratados com radio-

terapia exclusiva, em doses variando de 60 a 79,2 Gy não ultrapassa a 10 meses. A sobrevida de 2 anos de no máximo 20%, e a de 5 anos não superiores a 7% (3).

Tanto no tratamento cirúrgico como no radioterápico, a falência do controle tumoral ocorre não só no sítio primário de acometimento, como também sistemicamente. Por esse motivo, o emprego prévio da quimioterapia associada à radioterapia, na tentativa de se ampliar o controle não só local, mas principalmente sistêmico, ganhou evidência na literatura. O objetivo básico da quimioterapia é de tratar as micrometástases existentes fora do campo de radioterapia, além da redução prévia do tamanho do tumor, facilitando a ação radioterápica.

Esquemas empregando os derivados platínicos, especialmente a cisplatina, isolada ou em associação com a vimblastina, mitomicina C, etoposido, doxorrubicina ou a ciclofosmida, como quimioterapia de indução à radioterapia, em estudos não-randomizados, apresentam taxas de respostas objetivas de até 75%, com respostas completas variando de 5 a 20%, e sobrevida mediana de 10 a 16 meses (13,12).

Estudos randomizados têm comprovado a superioridade, ainda que modesta, da associação de quimioterapia e radioterapia sobre a radioterapia exclusiva, nos pacientes com doença localmente avançada. Dois estudos multicêntricos, cujos dados foram atualizados recentemente, devem ser ressaltados: um estudo comparativo entre radioterapia isolada e quimioterapia com vimblastina e cisplatina mais radioterapia, realizado pelo CALGB, demonstrou uma sobrevida mediana de 9,6 meses para os pacientes tratados com radioterapia de 13,7 meses para o grupo de tratamento combinado. A sobrevida de 2 anos foi de 13% contra 26% ( $p=0,01$ ). A sobrevida em cinco anos foi de 7% versus 19% (5). Já um grupo multicêntrico francês utilizou a associação de vindesina, ciclofosfamida, cisplatina e CCNU no grupo de tratamento combinado. A sobrevida mediana encontrada foi de 10 meses para os pacientes tratados com radioterapia e 12 meses para os tratados com quimioterapia e radioterapia. Já a sobrevida de 2 anos foi de 13% versus 21% ( $p=0,02$ ) (9).

Por outro lado, a possibilidade de se substituir a cisplatina pelo seu análogo carboplatina, nos esquemas de tratamento quimioterápico, torna-se atraente, pelo perfil de toxicidade não-hematológica bastante favorável à carboplatina, especialmente no que se refere à emese, nefro e neurotoxicidade. Adicionalmente, a eficácia da carboplatina parece similar ou mesmo superior. Um estudo multicêntrico realizado pelo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (8) comparou a carboplatina e a iproplatina isoladamente com esquemas poliquimioterápicos, como o MVP (mitomicina C, cisplatina e vimblastina), o VP (vimblastina e cisplatina) e o MVP/CAMP (mitomicina C, vimblastina, cisplatina alter-

nados com ciclofosfamida, doxorrubicina, metotrexate e procarbazina), no tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar de células não-pequenas em estágio IV. Interessantemente, apesar da taxa de respostas objetivas do grupo de pacientes tratados com carboplatina isolada ter sido de 9%, contra 13% e 20% dos esquemas MVP/CAMP e MVP, respectivamente, a sobrevida mediana livre de progressão produzida pela carboplatina foi a maior: 29 semanas versus 23 no grupo tratado com MVP/CAMP e 20 no grupo tratado com MVP ( $p=0,001$ ).

A mitomicina C, como agente isolado, parece ter eficácia semelhante a dos compostos platínicos. Em 115 pacientes portadores de carcinoma de células não-pequenas de pulmão avançado compilados da literatura, a mitomicina C apresentou taxa de resposta objetiva de 20%, como droga isolada (8).

O etoposido por sua vez, como monoterapia, produz respostas de até 15%, apresentando a vantagem adicional de inequívoco sinergismo farmacológico com os compostos platínicos, especialmente a cisplatina (4).

No presente estudo, a carboplatina foi associada à mitomicina C e ao etoposido, drogas de reconhecida atividade no carcinoma pulmonar de células não-pequenas, como tratamento neo-adjuvante pré-radioterapia, no tratamento de pacientes com doença localmente avançada.

## Pacientes e método

### Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram: pacientes de até 65 anos, portadores de carcinoma broncogênico de células não-pequenas (escamocelular, adenocarcinoma ou de grandes células), histo ou citopatologicamente documentado, que não tivessem recebido previamente qualquer forma de tratamento quimioterápico, radioterápico ou cirúrgico, para o tratamento desse tumor; doença tumoral em estádios IIIA e IIIB, (estadiamento do American Joint Committee on Cancer, 1988), porém excluindo-se pacientes potencialmente curáveis pela cirurgia: T3 N0, T3 N1, desde que extensão tumoral para a parede torácica e T1 ou T2 N2, desde que os linfonodos mediastinais tivessem menos que 1,5cm de maior diâmetro à tomografia computadorizada. O tumor teria que ser mensurável clínico/radiologicamente, bidimensionalmente; os pacientes não deveriam apresentar derrame pleural ou síndrome de compressão de cava superior, estado gravídico ou intenção de engravidar; o performance status (índice de Karnofsky) deveria ser igual ou superior a 60; hemograma, função hepática, cardíaca e renal deveriam ser compatíveis com o tratamento; o consentimento pós-informado assinado antes do início do tratamento; e, finalmente, os pacientes deveriam estar em condições sociopsicológicas de serem submetidos ao tratamento e ao calendário de acompanhamento.

### Esquema de tratamento

Quimioterapia: Três ciclos de quimioterapia ambulatorial constando de: carboplatina - 300mg/m<sup>2</sup> - dia 1, mitomicina C, 6mg/m<sup>2</sup> EV também no dia 1 e etoposido 120mg/m<sup>2</sup> Ev dias 1,2,3. Os ciclos foram repetidos a cada 28-32 dias, dependendo da recuperação medular.

Radioterapia: 54 Gy foram administrados através de um acelerador linear com energia maior que 1 MV no tumor primário, linfonodos hilares, mediastinais e subcarinais homolaterais e na fossa supraclavicular. Uma dose diária de 20 Gy foi utilizada 5 dias por semana. Depois de 50 Gy, os campos foram reduzidos e um *boost* de 100 Gy foi dado para que se completasse o total de 54 Gy, em 6 semanas.

### Definição e avaliação de respostas/toxicidade

A definição de resposta foi feita de acordo com os critérios definidos pela OMS (14). Remissão completa (RC) exigiu desaparecimento completo de toda a doença detectável clínico/radiologicamente por no mínimo 4 semanas. A remissão parcial (RP) exigiu mais de 50% de redução da soma dos produtos dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis bidimensionalmente, por um período mínimo de 4 semanas. A toxicidade do esquema foi avaliada também de acordo com a OMS, através da escala de toxicidade, com graus de 0 a 4 (14).

As doses e os intervalos, tanto do tratamento sistêmico quanto do radioterápico, foram modificados de acordo com a tolerabilidade geral e hematológica. Uma avaliação clínico/radiológica foi feita ao término da quimioterapia e, ao término e 4 semanas após a radioterapia. Posteriormente, os exames clínico/radiológicos foram realizados a cada 2 meses no primeiro semestre, a cada 3 meses no segundo semestre, a cada 4 meses subsequentemente.

Um hemograma, bem como avaliação de função hepática e renal foram feitos ao início de cada ciclo e, durante a radioterapia, semanalmente.

### Metodologia estatística

As taxas de respostas foram calculadas conjuntamente com os intervalos de confiança de 95%, para os quais utilizamos o teorema binomial (7). As curvas de duração das respostas e sobrevida global foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier (7), utilizando-se de um programa de microcomputador (2).

## Resultados

### Características dos pacientes

Um total de 23 pacientes: 22 homens e 1 mulher foram incluídos no protocolo, e todos considerados como avaliáveis. A mediana de idade foi de 60 anos (variação de 38 a

**Tabela 1 - CMVP16 no tratamento do carcinoma pulmonar de células não-pequenas localmente avançado**

Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Emese	3	81	16	0	0
Leucopenia	0	15	76	9	0
Anemia	70	30	0	0	0
Plaquetopenia	15	65	15	5	0
Alopecia	0	21	73	6	0
Infecção	95	0	5	0	0

Toxicidade (% dos ciclos)  
Escala da OMS (11)

70). A mediana do índice de Karnofsky foi de 70. Histopatologia: 16 escamocelular, 6 adenocarcinoma e 1 grande células. Quinze pacientes foram estadiados como IIIA N2, 5 como IIIB N3, e 3 como IIIB T4.

### Resposta/Sobrevida

Quinze (65%) obtiveram respostas objetivas, incluindo 3 (13%) respostas completas, tomograficamente documentadas. As respostas completas foram obtidas somente após o tratamento radioterápico. Uma paciente foi levada à toracotomia ao final do tratamento e teve sua resposta completa histologicamente documentada. A sobrevida mediana global foi de 12 meses (variação de 3 a 24). A sobrevida de 12 meses foi de 50%. Três pacientes (13%) permanecem vivos e em remissão, há 17, 18 e 24 meses do início do tratamento (figura 1). As recorrências ocorreram tanto ao nível local quanto sistematicamente. Cinco pacientes desenvolveram metástases para sistema nervoso central.

### Toxicidade

A toxicidade foi bastante aceitável, incluindo alopecia parcial e leucopenia leve. Trombocitopenia acentuada (OMS

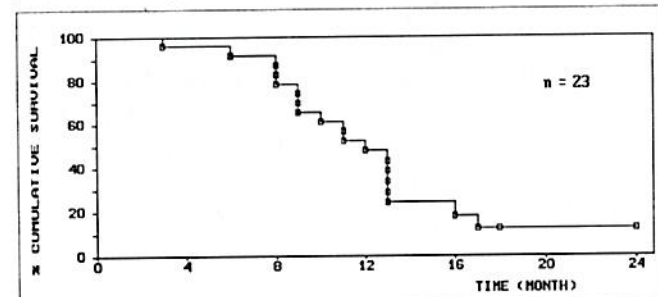


Figura 1 - CMVP16 e radioterapia no carcinoma de pulmão de células não-pequenas localmente avançado - Sobrevida Global (Kaplan-Meier)

grau 3) foi observada em apenas 5% dos ciclos (tabela 1). O nadir mediano de plaquetas foi de 79.000/mm<sup>3</sup>, e o de leucócitos de 2.200/mm<sup>3</sup>. Houve 2 casos de esofagite leve a moderada, durante o tratamento radioterápico. Houve 1 caso de leucopenia febril, tratado adequadamente com antibióticos. Nenhum caso de nefro, oto ou neurotoxicidade foi observado. Não ocorreu qualquer óbito relacionado ao tratamento. A maioria dos pacientes apresentou dermatite actínica durante o tratamento radioterápico.

### Discussão

O controle adequado do carcinoma de células não-pequenas de pulmão em estágio III requer não só a erradicação do tumor locorregionalmente mas, especialmente, o tratamento efetivo das micrometástases disseminadas. O uso de radioterapia isolada, mesmo em doses consideradas como adequadas, falha em controlar o tumor locorregionalmente e, principalmente, sistematicamente, na maior parte dos casos. Na maioria dos estudos, a sobrevida a longo prazo excepcionalmente ultrapassa a 7% (3).

O uso de quimioterapia associada à radioterapia, teoricamente, atuaria tanto na doença locorregional quanto sistematicamente, erradicando os focos de micrometástases, amplificando, portanto, os índices de respostas e, em última análise, melhorando a sobrevida global dos pacientes. Pelo menos 2 grandes estudos prospectivos randomizados multicêntricos, comparando a radioterapia isolada com a quimioterapia neo-adjuvante e radioterapia atestam o benefício do tratamento combinado na sobrevida global dos pacientes (5,9).

Entretanto, qual o melhor esquema quimioterápico a ser utilizado, em que doses, e qual a melhor seqüência a ser empregada permanecem por ser definidos.

A cisplatina tem sido o quimioterápico mais utilizado no tratamento do carcinoma broncogênico. Nos pacientes com doença metastática, as taxas de respostas obtidas com a cisplatina isolada alcançam a 21% e, em combinação com drogas também efetivas como vimblastina e a mitomicina C, ou com o etoposido, chegam a atingir 40% (4). Entretanto, o perfil de toxicidade não hematológica da cisplatina constitui-se em importante obstáculo ao seu emprego.

A carboplatina é um alquilante platínico que possui ação antiblástica semelhante à da cisplatina. Porém, com menor incidência de nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade e emese, embora seu efeito mielodepressor, especialmente plaquetopeniante, seja superior ao da cisplatina. Em estudos não-randomizados, as taxas de respostas obtidas com a carboplatina no carcinoma broncogênico avançado variam de 10% a 20% (4). Entretanto, em um estudo multicêntrico realizado pelo ECOG (Eastern Cooperative

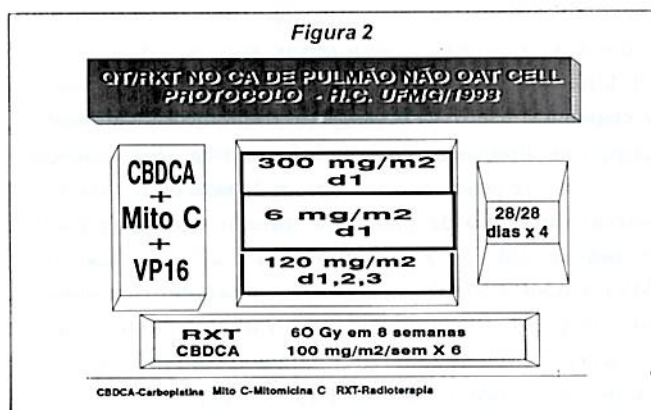
Oncology Group) (1), no qual a carboplatina isolada foi comparada a esquemas poli-quimioterápicos, como o MVP (mitomicina C, cisplatina e vimblastina), o VP (vimblastina e cisplatina) e o MVP/CAMP (mitomicina C, vimblastina, cisplatina alternados com ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexate e procarbazine), apesar da taxa de respostas objetivas do grupo de pacientes tratado com carboplatina isolada ter sido de 9%, contra 13% e 20% dos esquemas MVP/CAMP e MVP, respectivamente, a sobrevida mediana livre de progressão produzida pela carboplatina foi a maior: 29 semanas, versus 23 no grupo tratado com MVP/CAMP e 20 no grupo tratado com MVP (p=0,001).

No presente estudo, optamos por utilizar a associação de carboplatina, mitomicina C e etoposido como regime quimioterápico neo-adjuvante pré-radioterápico nos pacientes portadores de carcinoma broncogênico de células não-pequenas localmente avançado. Com isso, idealizamos um esquema com três drogas das mais efetivas, e com uma toxicidade não hematológica previsivelmente baixa. O receio inicial de uma trombocitopenia excessiva e cumulativa, especialmente induzida pela carboplatina, foi dissipado logo com o tratamento dos cinco primeiros pacientes. Com efeito, o nadir mediano plaquetário observado de 79.000/mm<sup>3</sup> foi considerado por nós como bastante razoável. A leucopenia induzida pelo tratamento também foi considerada aceitável, assim como a incidência de náuseas e vômitos.

As taxas de respostas objetivas (65%) e completas (13%) obtidas com o esquema combinado proposto são semelhantes às taxas alcançadas com outros esquemas radioquimioterápicos descritos na literatura, bem como a sobrevida mediana global (12 meses) e a sobrevida de 24 meses (13%) (6,9). Possivelmente, o perfil de toxicidade do esquema proposto seja mesmo superior aos esquemas que utilizam cisplatina.

Não obstante, parece-nos que os resultados obtidos com o presente esquema terapêutico podem e necessitam ser amplificados. O padrão de recorrência observado, os quais ocorreram tanto no local primário do tumor quanto sistemicamente, sugere que tanto a quimioterapia quanto a radioterapia devem ser modificadas ou incrementadas, visando a uma maior eficácia do controle tumoral.

Mais recentemente, agentes ditos como radiosensibilizantes começaram a ganhar espaço nos protocolos de tratamento. O uso desses agentes concomitante à radioterapia tem por finalidade a intensificação e potencialização dos efeitos antiblásticos da radioterapia locorregionalmente, o que teoricamente reduziria a freqüência de falência ao nível torácico. Os mais utilizados têm sido os compostos platínicos, a hidroxauréia, o misonidazol e o interferon beta. A cisplatina, bem como os outros compostos platínicos, além do seu efei-



to antituberculoso isolado, atua como potente radiosensibilizante, provavelmente por aumentar o bloqueio da divisão celular na fase G2-M (11). Em um estudo realizado pela EORTC (11), comparando a radioterapia isolada com a ra-

dioterapia associada à cisplatina, em pacientes com estágio III, demonstrou superioridade do esquema combinado em termos de controle local e sobrevida global. A toxicidade da radioterapia não parece ter sido aumentada com a adição do composto platínico.

Em virtude do exposto acima, a partir de janeiro de 1993, nosso grupo decidiu por modificar o esquema de tratamento, alterando três pontos fundamentais: o número de ciclos de quimioterapia pré-radioterapia foi aumentado de 3 para 4; a dose da radioterapia foi elevada para 60 Gy e, finalmente a carboplatina foi acoplada ao tratamento radioterápico, nas doses de 100mg/m<sup>2</sup> semanalmente, durante todo o tratamento radioterápico, com o intuito radiosensibilizador (figura 2). Os resultados desse estudo são ansiosamente aguardados, na expectativa de que melhores resultados possam ser obtidos com tais modificações.

### Summary

Twenty-three patients (22 male and 1 female) with stage III non-small cell carcinoma of the lung without pleural effusion, age less than 70, adequate cardiac, renal, hematological and pulmonary functions, with Karnofsky performance status  $\geq 60$  were treated with 3 cycles 28-32 day cycles of carboplatin - 300mg/m<sup>2</sup> day 1, mitomycin C - 6mg/m<sup>2</sup> day 1 e etoposide - 120mg/m<sup>2</sup> days 1,2,3. By the end of chemotherapy the patients were submitted to radiation (total dose of 54 Gy in 5 weeks). Median age was 60 (range 38-70). Median Karnofsky performance status was 70. Pathology: 16 squamous, 6 adenocarcinoma, and 1 large cell. Fifteen (65%) patients attained objective responses, including 3 (13%) complete responders. One patient had the complete response pathologically documented by thoracotomy. The median overall survival was 12 months (range 3-24). The 12 month overall survival was 50%. The toxicity was considered acceptable and manageable. The median nadir of thrombocytopenia was  $79 \times 10^9$ . There was no death due to treatment. This regimen seems to be effective in inducing some complete and prolonged tumor responses, with acceptable toxicity profile in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. However, the results are still modest and need to be improved.

### Referências bibliográficas

- 1 - BONOMI, P. D. et al. - Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 7: 1602-13, 1989.
- 2 - CAMPOS-FILHO, N. & FRANCO, E.L.F. - Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Computer Methods Programs Biomedicine*, 27: 223-8, 1987.
- 3 - COX, J. D. et al. - A randomized phase III trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 to 79.2: possible survival benefit with  $> = 69.9$  Gy in favorable patients with radiation therapy oncology group stage III non-small cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol*, 8: 1543-55, 1990.
- 4 - De VORE, R. & JOHNSON, D. - Chemotherapy in lung cancer. In: Brain, M.C. & Carbone, P.P. (eds): Current therapy in Hematology-Oncology 4 ed. Toronto, BC Decker, 1992, 274-8.
- 5 - DILLMAN, R. O. et al. - Cancer and leukemia group B. Randomized trial of induction chemotherapy plus radiation vs RT alone in stage III non-small cell lung cancer: five year follow up of CALGB 84-33. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12: 329, 1993 (abstract).
- 6 - GOOLSBY, H. et al. - Neoadjuvant chemotherapy and thoracic radiotherapy for stage IIIa squamous, large cell, and adenocarcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 7:217, 1988 (abstract).
- 7 - KAPLAN, E. L. & MEIER P. - Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53: 457-81, 1958.
- 8 - KRIS, M. G. - Mitomycin in combination chemotherapy regimens for patients with advanced non-small lung cancer. In: Treatment and prevention of small cell and non-small cell lung. London, Royal Society of Medicine, 1989, p.101-9.
- 9 - LE CHEVALIER, T. et al. - Chemotherapy adds benefits to radiation for patients with locally advanced non-small cell lung carcinoma: results of a randomized study in 353 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 837: 245, 1991 (abstract).
- 10 - MARTINI, N. & FLEHINGER, B. J. - The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am*, 67: 1037-49, 1987.
- 11 - SCHAAKE-KONING, C. et al. - Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 326: 524-30, 1992.
- 12 - VOLKES, E. E. et al. - Neoadjuvant vindesine, etoposide, and cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: final report for a phase II study. *Chest*, 96: 110-3, 1989.
- 13 - WEITBERG, A. et al. - Continuous infusion cisplatin, concomitant radiotherapy, and surgery for limited, inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 7: 218, 1988 (abstract).
- 14 - WHO: Handbook for results of cancer treatment. Genova, World Health Organization, 1979. (WHO offset publication n. 48).