

# Principaux acquis de la stratégie thérapeutique actuelle du cancer bronchique non à petites cellules de stades localement avancés ou métastatiques

## State-of-the art treatment of locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer

Paul A Bunn

University of Colorado Cancer Center, Denver, CO 80220-3706, USA.

Despite the poor mortality figures from lung cancer, advances have been observed in the treatment of advanced (stages IIIB and IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). In the first instance, such advances have been achieved thanks to chemotherapy (CT) consisting of platinum-based compounds (results demonstrated in several phase III studies) and then thanks to newer cytotoxic agents such as gemcitabine. Used as monotherapy, gemcitabine provides a marked benefit compared to the standard treatment consisting of etoposide/cisplatin (EC) (21% objective response, 39% survival at 1 year). A good efficacy profile of this agent in combination with platinum analogs was also observed in randomized phase III studies, confirming the significant higher survival obtained with the gemcitabine/cisplatin (GC) combination (in GC versus C protocols and that comparing four doublets of CT). Results observed with G without platinum analogs are comparable to those of treatment with a platinum agent. Other studies conducted with triplets of CT need to be confirmed. Newer non-cytotoxic agents have also been studied: the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody with or without CT may prolong survival; docetaxel improves overall survival outcomes compared to palliative therapy. In locally advanced stages, advances have been made possible by radio-chemotherapy (RT/CT): several phase II and phase III studies using EC and RT have been conducted. Lastly, in induction treatments, CT appears to provide improvement. [© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

**Key words:** chemotherapy, cytotoxic drugs, gemcitabine, non-cytotoxic drugs, non-small cell lung cancer, radio-chemotherapy.

---

Correspondance : PA Bunn, University of Colorado Cancer Center, 4200 E 9th Avenue, PO Box B-188, Denver, CO 80220-3706, USA  
Tél : (+1) 303 315-3007 ; Fax : (+1) 303 315-3304 ;  
E-mail : paul.bunn@uchsc.edu

Face aux chiffres sombres de mortalité par cancer bronchique, des progrès ont néanmoins été observés dans le traitement des stades avancés (IIIB et IV) de cancer bronchique non à petites cellules. Dans un premier temps, ces progrès ont été réalisés grâce à la chimiothérapie (CT) à base de platine (résultats démontrés dans plusieurs études de phase III) puis grâce aux nouveaux agents cytotoxiques comme la gemcitabine. En effet, utilisée en monothérapie, la gemcitabine apporte un net bénéfice par rapport au traitement standard étoposide/cisplatine (EC) [21 % de réponses objectives (RO), survie à 1 an de 39 %]. On constate également une bonne efficacité de cet agent en association avec des platines dans des études de phase III randomisées confirmant le gain significatif en survie obtenu avec l'association gemcitabine/cisplatine (GC) (dans les protocoles GC versus C et dans celui comparant quatre doublets de CT). Quant aux résultats observés avec G sans platine ils sont comparables à ceux du traitement avec platine. D'autres études avec des triplets de CT ont besoin d'être confirmées. De nouveaux agents non cytotoxiques ont également été étudiés : l'anticorps monoclonal anti-«vascular endothelial growth factor» avec ou sans CT prolonge la survie ; le docétaxel améliore la survie globale par rapport à un traitement palliatif. Dans les stades localement avancés, des progrès sont rendus possibles par la radiochimiothérapie (RT/CT) : plusieurs études de phase II et III ont été menées utilisant EC et RT. Enfin, dans les traitements d'induction, la CT semble apporter une amélioration. [© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

**Mots clés :** agents cytotoxiques, agents non cytotoxiques, cancer du poumon non à petites cellules, chimiothérapie, gemcitabine, radio-chimiothérapie.

## Introduction

Le cow-boy Marlboro a subi une pneumectomie pour son cancer bronchique (CB). Cette image publicitaire de légende illustre à la fois le rôle prépondérant du tabagisme dans l'étiologie du cancer bronchique (87 % des cas sont dus au tabac) mais aussi la prise de conscience américaine de ce fléau. En l'an 2000, le CB demeure la première cause de mortalité par cancer aux USA dans la population masculine, bien qu'une réduction nette soit observée depuis 10 ans, suite aux campagnes drastiques anti-tabac mises en place dès 1964.<sup>1</sup> Chez les femmes, le CB est devenu aussi la première cause de décès (taux de décès double de celui du cancer du sein) : il est devenu un phénomène de société lié à l'augmentation du tabagisme féminin principalement dans la population jeune. Les taux de survie à 5 ans et la probabilité de décès varient avec le stade initial dans ce type tumoral (Tableau 1).<sup>2</sup> En ce qui concerne les stades localement avancés (IIIB) ou métastatiques (IV), ils sont particulièrement défavorables : 5 % de survie à 5 ans pour les stades IIIB et 1 % pour les stades IV dont la survie médiane est de 4 mois. Ces chiffres sombres ont mobilisé les onco-logues et pneumologues afin d'améliorer la survie des patients et de faire progresser la prise en charge thérapeutique. Des progrès ont été néanmoins observés puisqu'aujourd'hui les probabilités de survie ont augmenté.

### Chimiothérapie à base de platine dans le traitement des stades avancés

Il s'agit bien là du premier progrès observé. Les résultats de la méta-analyse montrent qu'une chimiothérapie (CT) à base de cisplatine dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) améliore la survie des patients traités : gain de 2 mois en survie médiane et de 10 % en probabilité de survie à 1 an soit une réduction de 26 % de la probabilité de décès.<sup>3</sup> Ces progrès, bien que modestes, sont incontestables. La CT apporte de plus une amélioration symptomatique dans 2/3 à 3/4 des cas. Des répercussions bénéfiques sur la qualité de vie des patients traités ont été démontrées dans plusieurs études randomisées. Les résultats de l'étude canadienne sur le coût du traitement par CT par rapport aux soins palliatifs démontrent que la CT réduit les coûts de prise en charge des patients.<sup>4</sup> Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en témoignent : la CT est un traitement de référence pour les patients atteints de stades avancés quand leur état général est encore bon.<sup>5</sup>

### Impact de la chimiothérapie en fonction du stade initial sur la probabilité de décès par CBNPC

La CT a été étudiée à tous les stades du CBNPC, en adjuvant après traitement locorégional des stades précoce

**Tableau 1.** Survie du cancer bronchique traité en fonction du stade initial

Stade	Taux de survie à 5 ans (%)	Probabilité de survie à 5 ans (odds ratio 0,67)
IA	61	74
IB	38	60
II	25	50
IIIA	12	41
IIIB	5	35
IV	1 (4 mois <sup>a</sup> ) 2 (8 mois <sup>a</sup> )	1 (à 2 ans) 15 (à 2 ans)

<sup>a</sup>Survie médiane. D'après la réf 2 avec autorisation.

opérables, en néoadjuvant dans les stades I à IIIA principalement (Tableau 2).<sup>3,6-10</sup> Des réductions du risque de décès de 25 % dans les stades IIIB et de 32 % dans les stades IV peuvent être obtenus avec la chimiothérapie. Dans les stades précoce, la CT adjuvante à base de cisplatine peut réduire de 13 % la probabilité de décès. En revanche, les agents alkylants et la radiothérapie postopératoire n'apportent aucun bénéfice et augmentent de 20 à 22 % le risque de décès.

### Apport des nouveaux cytotoxiques dans la chimiothérapie du CBNPC de stades avancés et place de la gémcitabine

De nombreux nouveaux agents sont récemment venus enrichir le choix des cytotoxiques actifs dans ce type tumoral. Parmi eux, la gémcitabine est un candidat très intéressant, capable en monothérapie de donner 21 % de réponses objectives (RO), une médiane de survie globale (SG) de 41 semaines et un taux de survie à 1 an de 39 % dans les stades avancés du CBNPC. Les autres cytotoxiques actuellement dignes d'intérêt tels que les taxanes, la vinorelbine et les camptothécines donnent des résultats équivalents : taux de RO de 11 à 26 %, médiane de SG de 33 à 41 semaines et taux de survie à 1 an de 24 à 52 %.<sup>11</sup>

La gémcitabine en monothérapie a été comparée dans deux essais randomisés au protocole étoposide/cisplatine (EC) alors considéré comme un standard.<sup>12,13</sup> Comme l'illustre le Tableau 3, l'efficacité de la gémcitabine seule est identique à celle de l'association EC mais les différences de SG sont non significatives par manque de puissance statistique. De plus, la gémcitabine est mieux tolérée sur le plan hématologique que EC.

En association aux sels de platine, tous ces nouveaux agents présentent une bonne efficacité (Tableau 4).<sup>11</sup> La combinaison gémcitabine/cisplatine (GC) se compare très favorablement aux autres doubles avec un taux de RO parmi les plus élevés (47 %), la plus longue médiane de SG (48 semaines) et le plus haut taux de survie à 1 an avec 48 %.

**Tableau 2.** Apport de la chimiothérapie à base de cisplatine en fonction du stade initial<sup>3,6-10</sup>

Stade	Type de traitement	Risque de décès	Type d'évaluation
IV	CT à base de cisplatine	0,74	méta-analyse <sup>3</sup> 2 essais randomisés <sup>6,7</sup>
	CT avec taxanes <sup>a</sup>	0,68	
IIIB	CT à base de cisplatine + RT	0,75	méta-analyse <sup>3</sup> 3 essais randomisés <sup>8-10</sup>
	CT néoadjuvante à base de cisplatine	0,75	
I-IIIA	CT adjuvante à base de cisplatine <sup>b</sup>	0,87	méta-analyse <sup>3</sup> méta-analyse <sup>3</sup> méta-analyse <sup>3</sup>
	RT post-opératoire	1,22	
	CT adjuvante avec alkylants	1,2	
IB-IIIA	CT néoadjuvante à base de cisplatine	0,77	1 essai randomisé <sup>10</sup>

<sup>a</sup>Versus soins palliatifs.<sup>b</sup>Versus pas de CT.

CT, chimiothérapie ; RT, radio-chimiothérapie.

**Tableau 3.** Résultats des études randomisées gémcitabine monothérapie versus étoposide + cisplatine<sup>12,13</sup>

	Perng <i>et al.</i> <sup>12</sup>		Manegold <i>et al.</i> <sup>13</sup>	
	GEM	EC	GEM	EC
Patients (n)	27	26	66	72
RO (%)	19	19	18	15
SG médiane (mois)	8,5	11,1	6,6	7,6
Neutropénie grade 4 (% patients)	4	19	2	12
Thrombopénie grade 4 (% patients)	0	19	11	29

GEM, gémcitabine ; EC, étoposide + cisplatine ; RO, réponse objective ; SG, survie globale.

**Tableau 4.** Résultats d'efficacité des principaux doublets à base de sels de platine dans les études de phase III<sup>11</sup>

Type de doublet	Patients (n)	RO (%)	Survie globale médiane (semaines)	Survie à 1 an (%)
Vinorelbine + cisplatine	301	39	44	45
Paclitaxel + cisplatine	219	42	45	39
Paclitaxel + carboplatine	333	46	39	42
Docétaxel + cisplatine	255	35	39	ND
Gémcitabine + cisplatine	245	47	48	48
Irinotécan + cisplatine	120	50	ND	ND

RO, réponse objective ; ND, données non disponibles.

C'est au vu des résultats de l'étude de phase III randomisée ayant comparé ce doublet GC versus le cisplatine seul que la gémcitabine a obtenu son agrément de la Food and Drugs Administration (FDA).<sup>14</sup> Un gain significatif en médiane de survie globale et en taux de survie à 1 an a été démontré (Figure 1). On notera de plus, dans cette étude, un avantage en taux de RO et survie sans progression (SSP) en faveur de l'association GC.

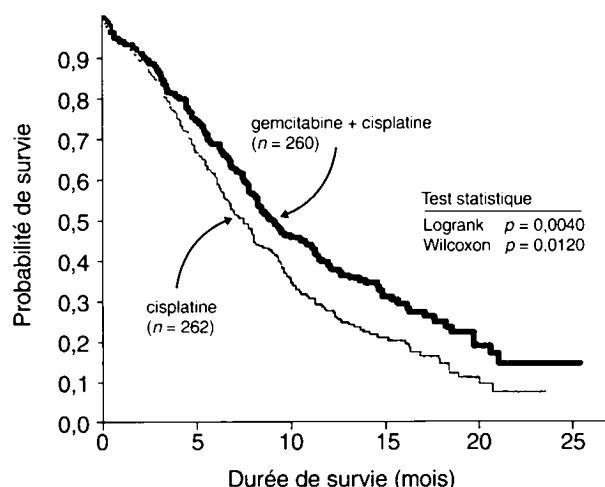
**L'étude de l'Eastern Cooperative Group (protocole 1594) : un gain significatif en survie sans progression avec l'association gémcitabine/cisplatine<sup>15</sup>**

Cet essai est important car il a comparé quatre doublets. Les associations avec une administration d'un cycle/3 semaines de paclitaxel/carboplatine (PCb), paclitaxel/cis-

platine (PC), docétaxel/cisplatine (DC) et celle de GC au rythme d'un cycle toutes les 4 semaines, ont été évaluées dans cette étude randomisée de phase III. Si les quatre groupes thérapeutiques sont comparables en termes de taux de RO, de médiane de SG et de taux de survie à 1 an, une différence statistiquement significative a été démontrée sur la SSP dans le groupe traité par GC : 4,5 versus 3,5 (PC) et 3,3 mois (DC et PCb). Le taux de survie à 1 an de 36 %, obtenu dans le groupe GC, est le plus élevé, tout comme le taux de RO (21 %) (Tableau 5).

#### Chimiothérapie sans sels de platine

Nous ne ferons que citer l'étude grecque récente de phase III, réalisée par l'équipe de Kosmidis, dont les résultats ont été présentés à l'ASCO.<sup>16</sup> Le traitement PCb a été



**Figure 1.** Courbe de survie de l'étude de phase III randomisée ayant comparé le doublet gemcitabine + cisplatine versus le cisplatine seul. D'après la réf 14 avec autorisation.

comparé à l'association paclitaxel/gemcitabine (PG). Comme le montrent les résultats principaux résumés dans le Tableau 6, l'association sans sels de platine est comparable en termes d'efficacité et de toxicité au traitement de référence incluant un sel de platine. Le taux de survie à 1 an de 51 % obtenu avec l'association PG est particulièrement intéressant. De plus la toxicité de cette combinaison sans platine est réduite.

#### Apport des triplets de chimiothérapie

Cette question n'est pas résolue, car les études ayant tenté d'y répondre manquent de puissance. Aux USA, une étude a comparé l'association PCb au triplet incluant ces deux agents plus la gemcitabine.<sup>17</sup> Une augmentation du taux de RO a été observée dans le bras traité par le triplet (59 versus 36 %,  $p = 0,037$ ) mais la SG n'est pas significativement allongée (12,4 versus 7,6 mois,  $p = 0,33$ ). L'étude italienne, elle aussi sous-dimensionnée (protocole SICO 97.01), a comparé dans une étude randomisée à trois bras l'association GC à deux polychimiothérapies incluant trois agents : le triplet cisplatine/gemcitabine/vinorelbine et celui combinant cisplatine/gemcitabine/paclitaxel.<sup>18</sup> Il semblerait que les deux groupes de traitement recevant une triple associa-

**Tableau 6.** Etude comparative paclitaxel/carboplatine versus paclitaxel/gemcitabine

	PCb	PG
Patients (n)	143	148
RO (%)	29	37
Médiane de survie globale (mois)	10,7	12,3
Survie à 1 an (%)	41	51
Neutropénie grade 3-4 (%)	10	11
Neuropathie grade 3-4 (%)	5	6

PCb, paclitaxel/carboplatine ; PG, paclitaxel/gemcitabine;

RO, réponse objective.

D'après la réf 16 avec autorisation.

tion présentent une amélioration significative sur le taux de RO, la médiane de SG et le taux de survie à 1 et 2 ans. Cet avantage des triplets s'observerait aussi dans le sous-groupe des patients métastatiques (stades IV) en terme de médiane de SG. Ces résultats nécessitent d'être confirmés.

#### Ajout de nouveaux agents non cytotoxiques

Nous citerons dans ce contexte les résultats obtenus avec l'anticorps monoclonal anti-«vascular endothelial growth factor» (VEGF) couplé ou non à la CT.<sup>19</sup> Dans cette étude, un cross-over entre les traitements était autorisé en cas de progression sous CT. Ceci est à prendre en compte dans l'analyse critique des résultats car le schéma de l'étude serait plus une comparaison de la séquence CT + anticorps anti-VEGF versus CT suivie par un traitement par l'anticorps. Il semble cependant que les deux bras traités avec l'anticorps anti-VEGF à deux posologies différentes (7,5 et 15 mg) présentent une médiane de SG intéressante car prolongée : 11,6 mois avec la dose de 7,5 mg et 17,7 mois avec celle de 15 mg. Celle du bras contrôle traité par CT seule (suivi par le traitement anti-VEGF en cas de progression) est de 14,9 mois alors que l'on aurait attendu une médiane de survie de l'ordre de 8 mois sous CT seule.

Enfin, une étude canadienne a évalué en deuxième ligne de traitement le docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, protocole TAX 317 B) versus un traitement purement palliatif.<sup>20</sup> Les résultats font état d'une médiane de SG significativement plus longue (7,5 versus 4,6 mois,  $p = 0,01$ ) et d'un taux de survie à 1 an de 37 % (versus 12 %,  $p = 0,003$ ) dans le groupe traité par docétaxel. L'apport des nouveaux cytoto-

**Tableau 5.** Résultats d'efficacité de l'étude randomisée de phase III de l'Eastern Cooperative Oncology Group

Groupe de traitement	Patients (n)	Taux de RO (%)	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)	Taux de survie à 1 an (%)
A : PC	292	21,3	7,8	3,5	31
B : GC	288	21	8,1	4,5 ( $p = 0,002$ )	36
C : DC	293	17,3	7,4	3,6	31
D : PCb	290	15,3	8,2	3,3	35

RO, réponse objective ; PC, paclitaxel/cisplatine ; GC, gemcitabine/cisplatine ; DC, docétaxel/cisplatine ; PCb, paclitaxel/carboplatine.

D'après la réf 15 avec autorisation.

**Tableau 7.** Résultats de l'essai du Radiotherapy Oncology Group protocole 9410 (administration séquentielle versus concomitante de l'association radio-chimiothérapie/chimiothérapie)

RT/CT	Patients (n)	Survie globale médiane (mois)	Toxicités précoces/tardives de grades 4–5 (%)
Séquentielle <sup>a</sup>	199	14,6	30/14
Concomitante <sup>a</sup>	199	17,1	48/15
Concomitante bi-fractionnée <sup>b</sup>	199	15,6	62/16
p		0,038	< 0,01/NS

<sup>a</sup>Cisplatine/vinblastine, 60 Gy.

<sup>b</sup>Cisplatine/étoposide, 69,6 Gy (1,2 Gy en 2 fractions journalières).

RT/CT, association radiochimiothérapie/chimiothérapie ; NS, non significative.

D'après la réf 22 avec autorisation.

xiques semble donc aussi se manifester en deuxième ligne. Un anticorps anti-«epithelial growth factor receptor» (EGFR) est actuellement en cours d'évaluation en troisième ligne de traitement.

### Association radio-chimiothérapie dans les stades III

L'association radio-chimiothérapie (RT/CT) améliore la survie médiane des stades IIIB par rapport à la radiothérapie seule comme l'a démontré l'étude 8433 du groupe coopérateur CALGB : 13,74 versus 9,56 mois,  $p = 0,0106$ .<sup>21</sup> Plusieurs équipes ont évalué cette approche thérapeutique en comparant l'administration séquentielle ou concomitante de la RT/CT. Dans l'étude du Radiotherapy Oncology Group, protocole 9410, l'administration concomitante de cisplatine/étoposide avec la radiothérapie (dose totale de 69,6 Gy en 1 ou 2 fractions journalières de 1,2 Gy) donne de bons résultats en survie médiane (17,1 et 15,6 mois). L'administration concomitante bi-fractionnée est grevée d'une toxicité précoce importante (62 % de grades 4–5) et l'administration séquentielle n'apporte pas de bénéfice (Tableau 7).<sup>22</sup> L'administration concomitante avec une seule fraction de radiothérapie par jour est donc celle ayant le meilleur rapport efficacité/tolérance dans cette étude.

Le Southwest Oncology Group (SWOG) a réalisé plusieurs études dans ce domaine (protocoles S 9504, S 9019 et S 0023).<sup>23</sup> Dans les stades IIIB, l'association RT/CT avec étoposide/cisplatine suivie d'une CT par docétaxel en monothérapie, semble donner des résultats prometteurs avec une médiane de SG de 21 mois, un taux de survie à 1 an de 75 % et à 2 ans de 48 %.<sup>23</sup> Ces résultats semblent meilleurs que ceux du protocole S 9019 où la même séquence de RT/CT est suivie par la poursuite du régime étoposide/cisplatine. Là encore, les nouveaux agents cytotoxiques semblent améliorer les résultats thérapeutiques des stades IIIB. Dans les stades IIIA/B non réséables, le schéma de l'étude S 0023 du SWOG actuellement en cours est original. Le traitement est prévu en trois phases : traitement initial par RT/CT, puis phase de consolidation

par CT et traitement de maintenance. Dans cet essai randomisé, les deux premières phases sont identiques entre les deux bras avec séquence RT/CT (cisplatine/étoposide), CT de consolidation par docétaxel seul. Le traitement de maintenance évaluera l'apport de l'inhibiteur de la tyrosine kinase ZD 1839 *per os* versus placebo.

### CT adjuvante

Dans la méta-analyse, la CT adjuvante en post-opératoire ne semble pas apporter de bénéfice dans les stades opérables.<sup>3</sup> Il faut cependant souligner qu'à l'époque où cette méta-analyse a été réalisée, elle manquait de puissance car peu d'essais randomisés étaient disponibles. Les nouveaux agents doivent pouvoir faire mieux dans ce domaine.

### CT néoadjuvante

Plusieurs avantages rationnels rendent ce type d'approche attractif dans les stades précoces : prévention de la diffusion des micro-méタstases et de l'essaimage de cellules tumorales au temps chirurgical, réduction du volume tumoral initial et stérilisation des ganglions médiastinaux («down-staging» médiastinal), facilitation de la chirurgie voire amélioration du taux de résécabilité complète. L'étude française de Depierre qui a comparé la chirurgie seule versus la séquence CT néoadjuvante suivie de chirurgie dans les stades précoce donne de très bons résultats en terme de taux de survie : % de survie à 3 ans de 52 versus 41 %.<sup>10</sup> Le bénéfice de la CT néoadjuvante n'atteint cependant pas la significativité statistique ( $p = 0,09$  dans la population globale). Il semble cependant que le bénéfice absolu de la CT néoadjuvante soit d'environ 10 % par rapport à la chirurgie seule. Dans l'étude américaine du Biomodality Lung Oncology Team, le taux de survie à 2 ans est de 65 % avec deux à trois cycles de CT néoadjuvante.<sup>24</sup>

### Conclusion

Des progrès ont été obtenus en matière de survie concernant les CBNPC, ces dix dernières années. Dans les

stades IIIB-IV, les nouveaux agents de CT améliorent les résultats. Les associations à base de gémcitabine et sans platine offrent des résultats comparables aux CTs à base de sel de platine. Dans le traitement des stades III, la RT/CT concomitante améliore la survie des patients par rapport à la RT scule et les nouveaux agents cytotoxiques font espérer des progrès tangibles. Enfin, dans les stades plus précoce, la CT néoadjuvante incluant les nouveaux cytotoxiques actuels semble bien permettre une amélioration en terme de survie mais aussi en terme de résécabilité. Les nouveaux agents ciblés ouvrent de nouvelles voies de recherche thérapeutique en association avec les CTs classiques.

## Références

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
2. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
3. 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 randomised trial. *Br J Med* 1995; 311: 899-909.
4. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-41.
5. ASCO Special Article. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
6. Roskowsky K, Pluzanska A, Krakowski M, et al. A multicenter, randomized phase III study of docetaxel plus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27: 145-7.
7. Ranson M, Davidson N, Nicholson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1074-80.
8. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
9. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80.
10. Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NCI) in resectable stage I (except T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): The French experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 465a (abstr 1792).
11. Bunn Jr, PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1087-100.
12. Perng RP, YM Chen, J Ming-Liu, et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2097-102.
13. Manegold C. Single-agent gémcitabine versus cisplatin/etoposide in patients with inoperable, locally advanced, or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(suppl 9): 18-22.
14. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gémcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-30.
15. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1a (abstr 2).
16. Kosmidis PA, Bacoyiannis C, Mylonakis N, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus gémcitabine in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A preliminary analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 488a (abstr 1908).
17. Hussein A, Birch R, Waller J, et al. Preliminary results of a randomized study comparing paclitaxel and carboplatin (PC) with or without gémcitabine (G) in newly diagnosed non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 504a (abstr 1973).
18. Comella G, Comella P, Frasci G, et al. Cisplatin-gémcitabine, vs cisplatin-gémcitabine-vinorelbine, vs cisplatin-gémcitabine-paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. First-stage analysis of a Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 494a (abstr 1933).
19. DeVore RF, Fehrenbacher L, Herbst RS, et al. A randomized phase II trial comparing VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) plus carboplatin/paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage IIIB/IV NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 485a (abstr 1896).
20. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
21. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. 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: 1210-5.
22. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Phase II comparison of sequential vs concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 484a (abstr 1891).
23. Gandara DR, Lovato LC, Albain KS, et al. Prolonged survival in pathologic stage IIIB in non-small cell lung cancer (NSCLC) with current chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel: a phase II study (S9504) of the Southwest Oncology Group (SWOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 409a (abstr 1916).
24. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al. Induction chemotherapy before surgery for early stage lung cancer: a novel approach. Biomodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 429-39.