

OPERACE MALOBUNĚČNÉ PLICNÍ RAKOVINY – HAZARD ČI STANDARD?

SURGERY IN SMALL CELL LUNG CANCER – HAZARD OR STANDARD?

SKÁCEL, Z.¹, MAREL, M.¹, POSPÍŠIL R.², SCHUTZNER, J.³, KOŠATOVÁ, K.⁴, HOVORKOVÁ, K.⁵, MALINOVÁ, B.⁵

¹ ODDĚLENÍ TRN FAKULTNÍ NEMOCNICE MOTOL, PRAHA

² I. CHIRURGICKÁ KLINIKA 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, PRAHA

³ III. CHIRURGICKÁ KLINIKA 1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, PRAHA

⁴ RADIOTERAPEUTICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE MOTOL, PRAHA

⁵ PNEUMOLOGICKÁ KLINIKA I. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, UK PRAHA

Souhrn: Limitovaná forma malobuněčné plicní rakoviny (LSCLC) má i při použití moderní agresivní léčby – konkomitantní časné hyperfrakcionované chemoradioterapie – 5-leté přežití jen okolo 25 % a stále nízké procento lokální kontroly (okolo 64 %). Proto kromě stadia I, kde je operační řešení standardní léčbou LSCLC, je stále otevřená otázka operace vyšších stadií, zejména stadia IIIA, kde operace může přispět ke zvýšení lokální kontroly a tím i přežití pacientů. Článek demonstruje současný náhled na operaci LSCLC a naše vlastní zkušenosti u 8 odoperovaných nemocných.

Klíčová slova: malobuněčná rakovina plic, operace

Summary: Limited small cell lung cancer (LSCLC) has – despite the use of modern aggressive therapy, which is early concurrent twice-daily chemoradiotherapy – 5-year survival only about 25 % and still low percentage of local control (about 64 %). This is the reason that – besides stage I where surgery is standard treatment – the question of surgical treatment of more advanced stages (mainly IIIA) is still open, because surgery could increase local control and possibly survival of these patients. The article demonstrates current opinion of the use of surgery in the treatment of LSCLC and also our own experience with 8 operated patients.

Key words: small cell lung cancer, surgery

Úvod

Malobuněčná plicní rakovina (SCLC) je agresivní onemocnění považované v době diagnózy již za systémové, a to i u pacientů s onemocněním omezeným na hrudník (limited SCLC – LSCLC). V léčbě těchto pacientů se uplatňuje především chemoterapie a radioterapie, neboť jde o nádor vysoce chemoterapie a radioterapie prokazatelně (i přes systémový charakter onemocnění) přispívá ke zlepšení prognózy (1). Pacientů s LSCLC není mnoho – SCLC tvoří asi 20-25 % rakoviny plic a LSCLC pak asi 20 % ze SCLC, souhrnně tedy ze 100 pacientů s plicní rakovinou jen asi 4-5 je diagnostikováno jako LSCLC.

Právě tito pacienti jsou však vhodní kandidáti k agresivní, i když často dosti toxické léčbě, neboť je u nich naděje na vyléčení, a to až ve čtvrtině případů (2). Zároveň je u těchto pacientů otevřená i otázka přidání operace k multimodální léčbě za účelem zvýšení lokální kontroly a tím event. i přežití pacientů. Dosavadní zkušenosti jednoznačný přínos operace vyšších stadií (kdy je LSCLC většinou diagnostikován) neprokazují, naopak v nižších stadiích, zejména ve stadiu I (kdy je ale SCLC diagnostikován spíše výjimečně), má operace doplněná o chemoterapii výsledky prakticky srovnatelné s operační léčbou nemalobuněčné plicní rakoviny (NSCLC).

Metodika – soubor pacientů

V letech 1997 – 2001 jsme z indikace oddělení TRN FN Motol indikovali k operaci 8 pacientů s LSCLC (6 mužů a 2 ženy, ve věku od 52 do 65 let). 3 pacienti byli v klinickém stadiu I (ani jeden však neměl na rtg typický periferní uzel), 2 pacienti ve stadiu IIIA, 2 pacienti ve stadiu IIIB a 1 pacient v kompletní remisi po chemoradioterapii měl na rtg suspektní periferní lokalizovaný relaps. (viz tabulka č. 1).

U 2 ze 3 pacientů stadia IB byl tumor předoperačně ověřen (pac. 1,2) a vzhledem k tomu, že byl lokalizován v lobárním, resp.

spojném bronchu (nikoliv jako perif. okrouhlá léze) aplikovali jsme 3 cykly indukční chemoterapie carboplatina + etoposide a následně provedli operaci. Poté byla dokončena chemoterapie do celkového počtu 6 cyklů a u pacienta s pozitivní N1 uzlinou též adjuvantní radioterapie. Pacienti absolvovali též profylaktické ozáření mozku (PCI). Třetí pacient (pac. 3) nebyl předoperačně ověřen jako SCLC, po lobektomii absolvoval 6 cyklů adjuvantní chemoterapie a pro pN1 též radioterapii.

U pacienta s klinickým stadiem IIIB (pT2N2M0) (pac. č. 7) byla chybná cytologická předoperační diagnosa jako NSCLC. Po pneumonektomii absolvoval 5 cyklů adjuvantní chemoterapie a radioterapii.

Pacientka č. 4 byla v klinickém stadiu IIIA, po 5 cyklech chemoterapie ve výrazné regresi, na rtg hrudníku byl residuální nejasný nález na 2 místech levé plíce, i proto vzhledem k problematičnosti přesného cílení radioterapie byla indikována k operaci. Po ní absolvovala adjuvantní radioterapii a PCI.

Pacienti č. 5 a 6 byli selektováni ze souboru pacientů léčených agresivní chemoradioterapií (časná hyperfrakcionovaná chemoradioterapie) jako pacienti ve velmi dobrém klinickém stavu, dle provedených vyšetření v kompletní remisi onemocnění. Po operaci absolvovali PCI.

Pacient č. 8 byl indikován z důvodu suspekce na periferní relaps tumoru, přičemž byl předtím 1,5 roku v kompletní remisi po chemoterapii a následně sekvenční radioterapii (+PCI).

Výsledky

Jsou shrnuty v tabulce č. 1.

Resekabilita indikovaných pacientů byla 100%, přičemž u všech byla možná kompletní resekce.

Závažné pooperační komplikace (bronchopleurální píštěl, ARDS, infekce) se nevyskytly, přestože pacienti byli před operací léčeni chemoterapií, radioterapií, 2 z nich v hyperfrakcionovaném schématu.

Tab. č. 1. Soubor pacientů s malobuněčnou plicní rakovinou operovaných v letech 1997 – 2001.

pacient	věk	M/Ž	cTNM	KR	rozsah operace	pTNM	pCR	indukční CHR/RT	pooperační CHT/RT	přežití
1	55	M	T2N0M0	KR	LE	pT0N0M0	pCR	+/-	+/-	4 r. +
2	60	M	T2N0M0	KR	LE	pT0N1M0	-	+/-	+/+	12 m.+
3	60	M	T2N0M0	KR	LE	pT2N1M0	-	-/-	+/+	4 r. +
4	52	Ž	T2N2M0	KR	PE	pT0N0M0	pCR	+/-	-/+	2,5 r.+
5	61	Ž	T3N2M0	KR	PE	pT0N0M0	pCR	+/+	-/-	10 m.+
6	57	M	T4N2M0	KR	PE	pT0N0M0	pCR	+/+	-/-	7 m. +
7	65	M	T4N1M0	KR	PE	pT2N2M0	-	-/-	+/+	7 m.
8	53	M	T2N2M0	KR	LE	pT0N0M0	pCR	+/+	-/-	2,5 r.+

Vysvětlivky: M/Ž – muž / žena, KR – kompletní resekce, pCR – patologická kompletní remise, CHT – chemoterapie, RT – radioterapie, LE – lobektomie, PE - pneumonektomie, přežití 4 r. + (plus) – pacient žije 4 roky po operaci

U pěti ze šesti pacientů s předchozí chemo-(+radio)terapií nebyl při operaci nalezen již žádný tumor, což je nejlepší předpoklad pro dobrou prognózu. U posledního pak byl jen drobný residuální nález v N1 uzlině. (Žádný tumor nebyl nalezen ani u pacienta indikovaného k operaci jako suspektní periferní relaps).

7 z osmi pacientů žije bez známek relapsu onemocnění v rozmezí od 7 měsíců do 4 let po operaci. Jediný pacient zemřel 7 měsíců po operaci na generalisaci onemocnění do CNS. Šlo o pacienta, u kterého byla chybná předoperační diagnóza NSCLC, byl operován bez předchozí chemo- či radioterapie, ve stadiu pT2N2M0.

Diskuze

Otázka operace malobuněčného karcinomu se vine jako červená nit literaturou zabývající se léčbou LSCLC a kolísá od jejího popření i u počátečních stadií (IA, IB) až po její aplikaci u pokročilých stadií (IIIA, IIIB).

Podstatou myšlenky operace je téze, že

1) ačkoliv je malobuněčný karcinom považován od počátku za systémové onemocnění, může se přesto zlepšení lokální kontroly odrazit na zlepšení přežití pacientů

2) lokální kontrola je i při agresivních léčebných postupech využívajících hyperfrakcionovanou radioterapii nedostatečná (64% při hyperfrakcionované radioterapii (2)).

Z obrázku č. 1 vyplývá, že zlepšení lokální kontroly se skutečně na zlepšení prognózy pacientů s LSCLC může projevit, přičemž ale důkazy o vlivu stupňující se agresivity snahy o vylepšení lokální kontroly (hyperfrakcionovaná radioterapie, operace) na přežití pacientů postupně ve směru šipky na

obrázku slábnou (vyjádřeno na obrázku stylem písma těchto důkazů).

Jinými slovy: Meta-analýza 13 studií o 2140 pacientech prokazuje, že přidání radioterapie k chemoterapii zlepšuje 3-leté přežití o 5 % (z 9 % na 14 %) (1), přičemž obecně radioterapie zlepšuje lokální kontrolu z pouhých cca 10 % při samotné chemoterapii na asi 50 %.

Slabší evidence je již o tom, zda zlepšení lokální kontroly hyperfrakcionovanou radioterapií (2x denně) skutečně zlepší prognózu pacientů, neboť se opírá o jedinou studii, i když poměrně rozsáhlou (417 pacientů). Zde zlepšení lokální kontroly o 16 % z 48 % na 64 % se odrazilo ve zlepšení 5-letého přežití z 16 % na 26 % (2).

Nejslabší evidence je o tom, zda přidání operace event. zlepšením lokální kontroly zlepší prognózu pacientů, neboť se opírá jen o sporadické studie II. fáze o malém počtu pacientů z poslední doby (3) a většina studií zlepšení přežití přidáním operace neprokazuje.

Reč je o pokročilých stadiích LSCLC, tedy zejména stadia IIIA.

Celkově se problematika operace LSCLC dá rozdělit na řešení 4 situací:

- 1) léčba periferních uzlů (stadium IA,IB)
- 2) léčba stadia II
- 3) léčba stadia IIIA, ev. IIIB
- 4) léčba lokálního relapsu v plíci

Ad 1) Léčba stadia I LSCLC

Otázkou u tohoto stadia je jednak, zda operovat, jednak zda operaci kombinovat s chemoterapií a v tomto případě, zda chemoterapie má předcházet nebo následovat po operaci.

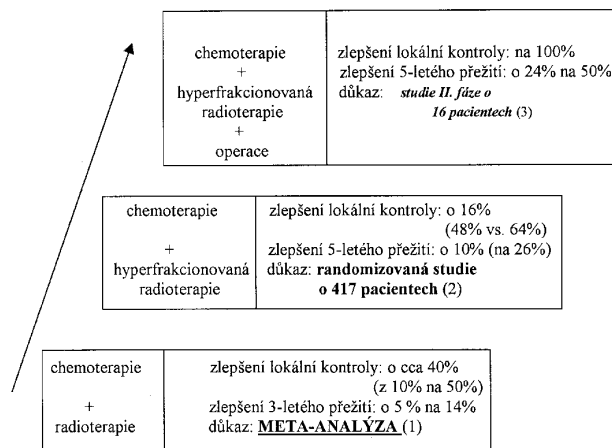
Naprostá většina prací se shoduje na tom, že operace tohoto stadia je jasně indikovaná.

Výsledky při použití operace jsou povzbudivé a dosahují prakticky výsledků operační léčby NSCLC. 5-leté přežití se pohybuje mezi 30 % a 61 %. (6,7,8,10,12,14,15,19,25,28,35). Dvě ze studií prokazují v randomizovaném schématu významně lepší výsledky, je-li operace kombinovaná s chemoterapií oproti operaci samotné (5-leté přežití 60 % vs. 12 %) (35,25). Většina prací pak používá operaci jako první a chemoterapii jako adjuvantní léčbu (6,7,8,10,13,14,17,19,22,23,25,28,34,35), méně často je chemoterapie aplikována jako indukční s následnou operací (5,32). Ojedinelá studie léčila pacienty pouze operativně (7).

Některé ze studií nenašly prognostický rozdíl v sekvenci zařazení operace a chemoterapie (12), jiné ano, a to ve prospěch pořadí operace a následná chemoterapie (15).

Jako standard je tedy doporučována nejprve léčba operační s následnou chemoterapií 4-6 cykly. Otázka adjuvantní radioterapie je sporná, lze ji aplikovat, jednoznačné doporučení

Obr. č.1: Odraz zlepšení lokální kontroly na zlepšení přežití u jednotlivých léčebných schémat při léčbě LSCLC.



v tomto směru neexistuje, profylaktické ozáření mozku (PCI) je nyní doporučováno.

Ad 2) Léčba stadia II LSCLC.

Zde je otázka spornější. Některé studie aplikují operace nejdříve a chemoterapii následně (6,8,14,17,19,25,28,35), jiné začínají indukční chemoterapií s následnou operací (9,11,32). Také výsledky dosti kolísají, ale obecně jsou výrazně horší než u I.stadia, pohybují se od 15 % do 43 % (4-až 5-leté přežití), u stadia IIA až 57%. (6,8,12,14,19,25,30). Jednoznačné doporučení pro léčbu II. stadia proto neexistuje, a to ani zda operace patří do standardního schématu léčby. Studie (11) ukázala, že pro stadia I a II je zřejmě lepší sekvence operace a adjuvantní chemoterapie, pro stadium IIIA pak sekvence opačná. Sami se přikláníme k zařazení operace do léčebného postupu II. stadia, a to po 2-3 cyklech indukční chemoterapie, s následným dokončením chemoterapie do celkového počtu 6 cyklů, s následnou radioterapií mediastina a PCI.

Ad 3) Léčba stadia IIIA LSCLC.

Zde je situace nejsložitější. Jednoznačně téměř všechny práce (s výjimkou (14,19,35)) používaly chemoterapii jako indukční léčbu, zároveň ale téměř všechny studie za posledních 20 let nenašly významné zlepšení oproti léčbě bez použití operace, tj. 5-leté přežití se pohybovalo mezi 10 % a 42 %, většinou ale do 25 % (4,6,8,11,12,13,14,19,22,28,30).

Studie (11) při použití chemoterapie ukázala lepší výsledky pro sekvenci indukční chemoterapie s následnou operací než pro pořadí opačné (5-leté přežití 42 % vs. 33 %).

Obecně se operabilita (tedy procento pacientů s LSCLC indikovaných k operační léčbě) pacientů se stadiem IIIA pohybuje mezi 15 % a 44 % (4,9,23,37), přičemž kolem 75% pacientů má i po indukční léčbě v resekatu residuální tumor. Nejvýhodnější situaci pro další prognózu je přítomnost pCR (5-leté přežití 41 % až 100 %) (28,21), naopak pacienti s přítomným SCLC v resekatu i přes kompletní resekcii měli prognózu špatnou (relaps u 13 ze 16 pacientů (21)).

Jediná randomizovaná studie (37) randomizovala 328 pacientů s LSCLC (s parciální či kompletní remisí) po indukční chemoterapii 5 cyklů CAV na rameno s operací (s následnou radioterapií hrudníku a PCI) a radioterapií (s následnou PCI). OR byla 66%, opět 66% z těchto pacientů bylo randomizováno (tj. 44 % všech pacientů). Resekabilita operovaných pacientů byla 83 %, v 19 % byla přítomna pCR, u dalších 9 % byl přítomen jen NSCLC.

Dvouleté přežití však bylo velmi nízké – 20 % - a nebyl shledán rozdíl mezi oběma rameny.

Studie tedy neukázala rozdíl mezi použitím operace a radioterapie.

Obecně tak není operace u tohoto stadia standardně doporučována, zůstává postupem experimentálním, předmětem dalších klinických studií. Právě novější studie a rozvahy z posledních let (5,24,27,32,33) však znovu otevírají tuto otázku (vzhledem k novým léčebným postupům používajícím platinu s etoposidem a konkomitantní radioterapii a přinášejícím lepší výsledky s 2-letým přežitím přes 40 % oproti 20 % ve výše uvedené randomizované studii), a to zejména práce Eberhardta (3), která sice na malém počtu pacientů, ale přesto ukazuje výborné výsledky kombinované léčby. Do protokolu (zahrnujícím mediastinoskopii a remediastinoskopii a léčebně pak 4 cykly chemoterapie ve složení cisplatina + etoposide s hyperfrakcionovanou radioterapií konkomitantně se 4. cyklem chemoterapie) byli zařazeni 4 pacienti s centrálním tumorem T3N0, 2 pacienti s centrálním tumorem T3N1 a 16 pacientů s T2/3N2. Z těchto 22 pacientů jen 14 pacientů bylo operováno (1 pacient odmítl, 4 měli výraznější zhoršení celkového stavu a 3 měli pozitivní nález při remediastinoskopii). 13 z těchto 14 pacientů mělo provedenu kompletní resekcii, u 6 z nich byla nalezena pCR, u 7 byl přítomen residuální SCLC. 5- a 6leté přežití pacientů s kompletní resekcii je 54 %. Důraz je kladen právě na oněch 7 pacientů s residuálním tumorem, u kterých je předpoklad, že by došlo k lokální recidivě. Zajímavý je údaj 100% lokální kontroly u pacientů s kompletní resekcii. (3).

Ze studie vyplývá, že u přísně selektovaných pacientů (dobrý celkový stav, výrazná regrese po úvodní chemoradioterapii, bez reziduálního nálezu v mediastinu, tj. mimo jiné s negativním nálezem při opakované mediastinoskopii) může operace vést k velmi dobrým dlouhodobým výsledkům.

Ad 4) Operace lokálního relapsu LSCLC.

Operace je rovněž možná a často doporučována u pacientů, kteří byli po standardní léčbě v kompletní remisi a s odstupem času došlo k relapsu v plicí, bez postižení uzlin. V tomto případě může jít i o relaps ev. nemalobuněčné složky, operace je vesměs doporučována (26,31).

Závěr

Operace LSCLC je plně indikovaná u stadia I, a to jako první léčebná modalita, s následnou adjuvantní chemoterapií (i když i opačný postup je možný), event. radioterapií a též PCI. U stadia II je situace nejasná. Přestože většina studií používala operaci s adjuvantní chemoterapií, přikláníme se, spolu s moderními trendy, k indukční chemoterapii 2-3 cykly, poté k provedení operace, po níž následuje dokončení chemoterapie, spolu s radioterapií a PCI. U stadia III operace není standardně léčbou, nicméně otázka zůstává nadále otevřená a je předmětem dalších studií.

Literatura

1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* Dec. 3, 1992, 1618-24.
2. Turrisi AT, Kyungmann K, Blum R et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* Jan 28, 1999, vol. 340, No 4, 265-71.
3. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M et al: Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Brit J Cancer* 1999, 81 (7), 1206-12.
4. Gridelli C, D'Aprile M, Curcio C et al: Carboplatin plus epirubicin plus VP-16, concurrent 'split course' radiotherapy and adjuvant surgery for limited small cell lung cancer. Gruppo Oncologico Centro-Sud-Isole (GOCSI). *Lung Cancer* 1994 Jul;11(1-2):83-91
5. Namikawa S, Den T, Kimura M et al: The role of surgical resection and the effects of neo-adjuvant therapy in the management of small cell lung cancer. *Surg Today* 1994;24(4):342-6
6. Davis S, Crino L, Tonato M et al: A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1993 Apr;16(2):93-5

7. Shah SS, Thompson J, Goldstraw P: Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992 Sep;54(3):498-501
8. Muller LC, Salzer GM, Huber H et al: Multimodal therapy of small cell lung cancer in TNM stages I through IIIa. *Ann Thorac Surg* 1992 Sep;54(3):493-7
9. Zatopek NK, Holoye PY, Ellerbroek NA et al: Resectability of small-cell lung cancer following induction chemotherapy in patients with limited disease (stage II-IIIb) *Am J Clin Oncol* 1991 Oct;14(5):427-32
10. Macchiarini P, Hardin M, Basolo F et al: Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. *Am J Clin Oncol* 1991 Jun;14(3):218-24 Comment in: *Am J Clin Oncol*. 1993 Apr;16(2):181-2
11. Hara N, Ohta M, Ichinose Y et al: Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 1991 May;47(1):53-61
12. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R et al: Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 Mar;101(3):385-93
13. Yamada K, Saijo N, Kojima A et al: A retrospective analysis of patients receiving surgery after chemotherapy for small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991 Feb;21(1):39-45

14. Karrer K, Denck H, Karnicka-Mlodkowska H et al: The importance of surgery as the first step in multimodality treatment of small cell bronchial carcinoma. The ISC Lung Cancer Study Group. , *Int J Clin Pharmacol Res* 1990;10(5):257-63
15. Macchiarini P, Mussi A, Basolo F et al: Optimal treatment for T1-3N0M0 small cell lung cancer: surgery plus adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res* 1989 Nov-Dec;9(6):1623-5
16. Benfield GF, Matthews HR, Watson DC et al: Chemotherapy plus adjuvant surgery for local small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989 Aug;15(4):341-4
17. Karrer K. : Rationale for surgery as the first step in the multimodality treatment of small cell lung cancer (SCLC). : *J Chemother* 1989 Jun;1(3):147-50
18. Graham BL Jr, Balducci L, Khansur T et al: Surgery in small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988 Jun;45(6):687-92
19. Shepherd FA, Evans WK, Feld R et al: Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1988 May;6(5):832-8
20. Karrer K, Denck H, Karnicka-Mlodkowska H et al: Surgery for cure followed by combined modality treatment for small cell bronchial carcinoma. ISC Lung Cancer Study Group *Int J Clin Pharmacol Res* 1988;8(6):415-21
21. Williams CJ, McMillan I, Lea R et al: Surgery after initial chemotherapy for localized small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987 Oct;5(10):1579-88
22. Osterlind K, Hansen M, Hansen HH et al: Influence of surgical resection prior to chemotherapy on the long-term results in small cell lung cancer. A study of 150 operable patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986 May;22(5):589-93
23. Shields TW. Surgery of small cell lung cancer. *Chest* 1986 Apr;89(4 Suppl):264S-267S
24. Sportelli G, Loffredo L, Lupi M et al: A multidisciplinary approach to the treatment of small-cell lung cancer: the role played by surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999 Nov-Dec;3(6):261-3
25. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T et al: Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000 Nov;70(5):1615-9 Comment in: *Ann Thorac Surg*. 2000 Nov;70(5):1453-4
26. Ginsberg RJ, Shepherd FA.: Surgery for Small Cell Lung Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1995 Jan;5(1):40-43
27. Lassen U, Hansen HH.: Surgery in limited stage small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1999 Apr;25(2):67-72
28. Rea F, Callegaro D, Favaretto A et al: Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998 Oct;14(4):398-402
29. Clark R, Ihde DC. : Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects.. *Oncology (Huntingt)* 1998 May;12(5):647-58; discussion 661-3
30. Lucchi M, Mussi A, Chella A et al: Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 Nov;12(5):689-93
31. Deslauriers J. Surgery for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997 Jun;17 Suppl 1:S91-8 32) Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y et al: A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to IIIA small cell lung cancer. *Chest* 1997 Apr;111(4):1089-93
33. Kohman LJ : Is there a place for surgery in central small cell lung cancer? *Chest Surg Clin N Am* 1997 Feb;7(1):105-12
34. Urschel JD. : Surgical treatment of peripheral small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1997 Feb;7(1):95-103
35. Coolen L, Van den Eeckhout A, Deneffe G et al: Surgical treatment of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9(2):59-64
36. Karrer K, Ulsperger E. : Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. For the ISC-Lung Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1995;34(7):899-906
37. Lad T, Piantadosi S, Thomas P et al: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994 Dec;106(6 Suppl):320S-323S