

## VAI TRÒ PHẪU THUẬT NẠO HẠCH TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ HẠCH N2

Đỗ Kim Quế\*, Đào Hồng Quân\*

### TÓM TẮT

Trong thời gian 10 năm từ năm 2004 tới năm 2014 có 94 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có hạch trung thất đã được phẫu thuật tại bệnh viện Thống Nhất. 78 trường hợp cắt 1 thùy phổi chiếm tỉ lệ 83%, 2 trường hợp cắt 2 thùy phổi chiếm tỉ lệ 2,1%, cắt toàn bộ 1 bên phổi trong 3 trường hợp chiếm tỉ lệ 3,2%, 3 trường hợp mổ nội soi cắt thùy phổi chiếm tỉ lệ 3,2%, 8 trường hợp mổ thám sát sinh thiết u và hạch trung thất chiếm tỉ lệ 8,5%. Tất cả 94 bệnh nhân đều được hóa trị hỗ trợ với phác đồ có platinum.

62 trường hợp phát hiện có hạch trung thất trước mổ trên chụp vi tính cắt lớp chiếm tỉ lệ 66,0%. 42 trường hợp hạch trung thất phát hiện có tế bào ung thư di căn trên mô bệnh học chiếm tỉ lệ 44,7%.

Kết quả sớm cho thấy không có tử vong do phẫu thuật. 1 trường hợp chảy máu sau mổ chiếm tỉ lệ 1,1%. Xẹp phổi do tắc đờm 1 trường hợp, tràn khí màng phổi kéo dài 2 trường hợp.

Thời gian sống thêm trung bình là 36 tháng, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 30,4 tháng. Tỉ lệ sống thêm 5 năm là 19,1%. Có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có hạch N2 có tế bào ung thư di căn và nhóm hạch N2 không có tế bào ung thư di căn về thời gian sống thêm 5 năm lần lượt là 14,3% và 23,1%.

*Từ khoá: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, hoá trị hỗ trợ,*

### SUMMARY

ROLE OF LYMPH NODE DISSECTION IN SURGICAL TREATMENT FOR NON SMALL CELL LUNG CANCER WITH N2 ON OPERATION

During 10 years from 2004 to 2014 we treat for 94 patients who have NSCLC with N2 were operated in Thong Nhat hospital. Staging was

based on AJCC 1997.

Primary outcomes are mortality rate, morbidities. Over all survival, disease freed survival, 5 years survival.

All patients underwent lobectomy or pneumonectomy with lymph node dissection. Adjuvant chemotherapy with platinum based regimen were given for all patients.

78 patients (83,0%) underwent lobectomy, 2 patients (2,1%) underwent bilobectomy, 3 patients (3,2%) underwent pneumonectomy; 3 patients (3,2%) underwent endoscopic lobectomy, 8 patients (8,5%) underwent explorative operation. 62 cases (66,0%) have mediastinal lymph node on CT scan before operation. 42 cases (44,7%) with N2 are positive on histologic findings.

No mortality, 1 cases had post operation bleeding, 1 case had atelectasia, 2 cases had prolonged air leak.

5 years survival is 19,1%, in group with N2 positive is 14,3% and in group N2 negative is 23,1%

**Key words:** Resectable NSCLC, adjuvant chemotherapy.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những ung thư thường gặp nhất ở cả nam lẫn nữ và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư. Hiện nay tần suất ung thư phổi có khuynh hướng gia tăng tại các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Theo báo cáo của Ủy ban phòng

\* Bệnh viện Thống Nhất TP HCM

Người chịu trách nhiệm khoa học: PGS.TS. Đỗ Kim Quế

Ngày nhận bài: 01/05/2018 - Ngày Cho Phép Đăng: 20/05/2018

Phản Biện Khoa học: GS.TS. Bùi Đức Phú

PGS.TS. Đặng Ngọc Hùng

chống ung thư quốc gia Việt nam tỉ lệ ung thư phổi ở nam giới là 30,7 / 100.000 dân và 6,7 / 100.000 dân ở nữ giới. Hàng năm ở Việt nam có khoảng 21.800 trường hợp ung thư phổi mới mắc và khoảng 19.500 trường hợp tử vong.

Theo số liệu của Globocan 2012, ước tính trên thế giới có khoảng 1.800.000 trường hợp ung thư mới phát hiện và có khoảng 1.600.000 trường hợp tử vong.

Tại Mỹ trong năm 2011 có 226.160 trường hợp ung thư phổi mới phát hiện, và trên 180.340 trường hợp ung thư phổi đã bị tử vong. [1, 4]

Mặc dù phẫu thuật hiện nay vẫn là phương pháp điều trị chính trong ung thư phổi, tuy nhiên đa số các trường hợp ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn muộn không còn chỉ định điều trị phẫu thuật triệt để. Theo Socinski tại Mỹ hơn 40% các trường hợp ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn IV đã có di căn xa, 40 – 70 % những trường hợp ung thư phổi ở giai đoạn I – III sau điều trị phẫu thuật và / hoặc xạ trị có tái phát tại chỗ xuất hiện di căn xa. [24, 26]

Với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có hạch trung thất chiến lược điều trị còn đang được bàn cãi. Một số nghiên cứu cho thấy phẫu thuật cắt thùy phổi cho kết quả không tốt hơn hóa xạ đồng thời. Tuy nhiên, có những nghiên cứu cho thấy cho kết quả tốt hơn, nhất là những trường hợp hạch trung thất không có tế bào ung thư di căn. Hóa trị tân bổ trợ cũng cũng là một cách tiếp cận cho những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn hạch trung thất. [17, 19, 20]

Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá giá trị của chụp vi tính cắt lớp trong đánh giá di căn hạch trung thất, và kết quả ngắn hạn và dài hạn của ung thư phổi có hạch trung thất được điều trị phẫu thuật.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Toàn bộ bệnh nhân ung thư phổi không tế

bào nhỏ được điều trị phẫu thuật tại bệnh viện Thống nhất trong thời gian từ tháng 2004 tới 2014.

### 2.2. Phương pháp:

Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt dọc.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ đã được phẫu thuật và có chẩn đoán giải phẫu bệnh lý.

1. Chẩn đoán hình ảnh học:
2. CT scan trước phẫu thuật. Đánh giá kích thước khối u, hạch di căn.
3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh:
4. Nội soi phế quản, khối u, hạch rốn phổi và hạch trung thất sau phẫu thuật.
5. Chẩn đoán giai đoạn:
6. Dựa trên kết quả CT scan ngực có cản quang, nội soi phế quản hoặc đánh giá trong mổ và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.
7. Đánh giá giai đoạn ung thư phổi theo phân giai đoạn năm 1997 của Ủy ban chống ung thư hoa kỳ (AJCC) và liên hiệp chống ung thư quốc tế (UICC).

### Phương pháp điều trị:

- Phẫu thuật:
- Cắt thùy phổi
- Cắt 2 thùy phổi
- Cắt toàn bộ 1 phổi
- Thăm sát sinh thiết.
- Nạo hạch được thực hiện cho toàn bộ các hạch phát hiện khi mổ.

### Đánh giá kết quả:

- Kết quả phẫu thuật:
- Tốt: Không có biến chứng trong và sau phẫu thuật.
- Trung bình: Có biến chứng nhẹ: nhiễm trùng vết mổ, xẹp phổi sau mổ.
- Xấu: Có biến chứng nặng sau mổ: Chảy máu nhiều sau mổ cần mổ lại, Dò phế quản, mũ màng phổi.

- Tử vong.
- Kết quả lâu dài:
- Thời gian tái phát:
- Tái phát tại chỗ.
- Di căn xa.

Thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 10 năm tháng từ 2004 đến 2014, chúng tôi đã điều trị phẫu thuật cho 94 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ có hạch N2.

**Tuổi và giới:** Có 73 nam và 21 nữ

Tuổi trung bình: 65,25, nhỏ nhất là 35 và lớn nhất là 80

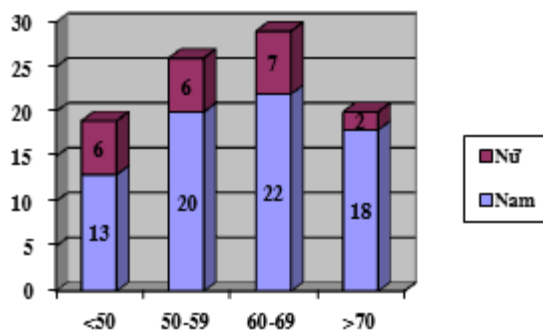
**Triệu chứng lâm sàng:**

**Kết quả CT scan ngực có cản quang.**

### **Thói quen hút thuốc:**

92% bệnh nhân ung thư phổi có hút thuốc lá, trong đó tỉ lệ này ở nam là 100% và nữ là 63%.

Thời gian hút thuốc dài nhất là 30 năm, trung bình lượng thuốc hút mỗi ngày 30 điếu.



**Bảng 1:**

<b>Đặc điểm CT scan lồng ngực</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
Khối u	94	100,0
< 3cm	4	4,2
3 – 5 cm	40	42,5
> 5cm	50	53,2
Hạch rốn phổi	76	80,9
Hạch trung thất	62	66,0
Mức nước hơi	3	3,2
Tràn dịch màng phổi	4	4,2
Xẹp phổi	7	7,5

**Kết quả nội soi phế quản**

Tất cả các trường hợp u phổi của chúng tôi đều được thực hiện nội soi phế quản với kết quả.

**Bảng 2:**

<i><b>Kết quả nội soi phế quản</b></i>	<i><b>Số BN</b></i>	<i><b>%</b></i>
U nội phế quản	28	29.8
U chèn ép khí phế quản	13	13.8
Cây khí phế quản bình thường	53	56.4
<b>Kết quả giải phẫu bệnh:</b>		
Ung thư tế bào tuyến	42	44.7
Ung thư tế bào vảy	2	2.1
Ung thư thư tế bào lớn	0	0.0
Dị sản, chuyển sản	6	6.3
Viêm mạn tính	44	46.8

**Đặc điểm giải phẫu bệnh lý sau mổ:**

Tất cả các trường hợp phẫu thuật đều được gửi giải phẫu bệnh lý xác định loại ung thư và mức độ xâm lấn và di căn.

**Bảng 3: Đặc điểm mô học:**

<i><b>Đặc điểm giải phẫu bệnh</b></i>	<i><b>Số BN</b></i>	<i><b>%</b></i>
Ung thư tế bào lớn	4	4.2
Ung thư biểu mô tế bào vảy	10	10.7
Ung thư biểu mô tuyến	80	85.1

**Bảng 4: Đánh giá hạch trung thất:**

<i><b>Hạch trung thất</b></i>	<i><b>Số BN</b></i>	<i><b>%</b></i>
CT scan ngực	62	66,0
Phẫu thuật	94	100,0
GPBL	42	44,7

**Chẩn đoán giai đoạn sau mổ:**

Chúng tôi dựa trên hệ thống phân giai đoạn ung thư phổi của hiệp hội chống ung thư Hoa kỳ năm 1999.

**Bảng 5: Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi:**

<i><b>Giai đoạn</b></i>	<i><b>Số BN</b></i>	<i><b>%</b></i>
IIA	4	4.2
IIB	22	23.4
IIIA	60	63.9
IIIB	6	6.4
IV	2	2.1

**Phương pháp điều trị:**

Phẫu thuật được áp dụng cho tất cả 94 trường hợp với gây mê nội phế quản chọn lọc.

Đường mổ ngực sau bên cho tất cả các trường hợp, trừ 4 trường hợp cắt u thùy giữa phổi.

Phẫu thuật nội soi lồng ngực được áp dụng cho 3 trường hợp.

**Bảng 6: Các phương pháp phẫu thuật**

<i>Phương pháp phẫu thuật</i>	<i>Số BN</i>	<i>%</i>
Nội soi lồng ngực cắt thùy phổi	3	3.2
Cắt thùy phổi	78	83.0
Cắt 2 thùy phổi	2	2.1
Cắt toàn bộ phổi trái	3	3.2
Thám sát	8	8.5

**Kết quả phẫu thuật:**

**Bảng 7: Kết quả điều trị ngắn hạn**

<i>Kết quả điều trị ngắn hạn</i>	<i>Số BN</i>	<i>%</i>
Tử vong	0	0.0
Nhiễm trùng khoang màng phổi	0	0.0
Xẹp phổi	1	1.1
Tràn dịch khí màng phổi	2	2.1
Nhiễm trùng vết mổ	0	0.0%

**Bảng 8: Kết quả điều trị lâu dài.**

<i>Kết quả điều trị lâu dài</i>	<i>Số BN</i>	<i>%</i>
Tử vong trong 6 tháng	4	4.2
Tử vong trong 1 năm	9	9.6
Tái phát u trong lồng ngực	2	2.1
Di căn xa	4	4.2

**Bảng 11: Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm**

<i>Nhóm bệnh</i>	<i>Số BN</i>	<i>%</i>
Hạch N2 có ung thư di căn	6	14,3
Hạch N2 không có ung thư di căn	12	23,1
Chung	18	19,1

#### IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi là một bệnh lý khá thường gặp, đa số các trường hợp vào viện ở giai đoạn muộn, trong nghiên cứu này chúng tôi thu thập các trường hợp có hạch N2 và được phẫu thuật tại khoa ngoại bệnh viện Thống nhất. Theo các báo cáo trong y văn, phần lớn các trường hợp đều được phát hiện ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu này của chúng tôi có tới gần 70% các trường hợp ung thư phổi ở giai đoạn III và IV, mặc dù khoa chúng tôi chỉ nhận những trường hợp còn có khả năng điều trị phẫu thuật.

Chẩn đoán ung thư phổi chủ yếu dựa trên CT scan ngực có cản quang phổi hợp với nội soi phế quản sinh thiết hoặc trải tế bào phế quản. Chúng tôi kết hợp với bệnh viện Phạm Ngọc Thạch làm các xét nghiệm chẩn đoán trước mổ.

Chẩn đoán chính xác giai đoạn ung thư phổi có ý nghĩa rất quan trọng trong việc chọn lựa phương pháp điều trị cũng như dự hậu cho người bệnh.[2, 9, 25] Tại bệnh viện chúng tôi 100% các trường hợp ung thư phổi được làm CT scan ngực và nội soi phế quản nên việc đánh giá giai đoạn ung thư phổi có độ nhạy và độ chuyên cao.

Gần 50% các trường hợp nội soi phế quản cho kết quả dương tính về tế bào học, chúng tôi chỉ gặp 2 trường hợp chẩn đoán tế bào học qua nội soi phế quản là ung thư nhưng kết quả giải phẫu bệnh sau khi phẫu thuật là viêm phổi hoại tử và u nấm phổi.

Chúng tôi đánh giá giai đoạn cũng như kết quả điều trị dựa trên kết quả CT scan, theo Mac Manus [12] thì tỉ lệ đáp ứng sẽ chính xác hơn và cao hơn nếu đánh giá dựa trên PET, tuy nhiên phương tiện này còn đắt tiền và không phải trung tâm nào cũng thực hiện được.

Trong nghiên cứu của mình với 74 bệnh nhân Mac Manus [12] ghi nhận tỉ lệ có đáp ứng trên CT scan là 64% so với PET là 84%. Và tỉ lệ không đáp ứng và bệnh tiến triển là 27% trên CT scan so với PET chỉ còn 17%. [27]

Theo Sebastian và cộng sự [21] 6,1% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ T1 có hạch N2, trong đó 69% các trường hợp khối u nằm ở trung tâm. Vị trí hạch số 7, 4, 5 là những nơi thường bị tổn thương nhất với tỉ lệ 37% và 31%.

Phẫu thuật được chúng tôi áp dụng cho tất cả các trường hợp. Phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi đã được chúng tôi áp dụng cho 3 trường hợp với kết quả tốt. Hiện nay phẫu thuật cắt thùy phổi với video hỗ trợ đang rất được ưa chuộng tại các trung tâm lớn.

Phẫu thuật cắt thùy phổi là phương pháp chính trong điều trị ung thư phổi, trường hợp khối u xâm lấn phế quản thùy lân cận có thể phải áp dụng phẫu thuật cắt bỏ 2 thùy phổi hoặc cắt xử toàn bộ một bên phổi. Đa số các tác giả thống nhất cắt thùy phổi là đủ rộng khi điều trị ung thư phổi. [15, 16]

Một vấn đề cần lưu ý trong xử trí ung thư phổi là tình trạng di căn sang thùy lân cận, Theo Fontain những trường hợp này xem như là di căn xa. Chúng tôi có gặp 2 trường hợp và cả 2 trường hợp chỉ được phát hiện khi phẫu thuật.

Phẫu thuật cắt thùy phổi là một phương pháp an toàn với tỉ lệ tử vong thấp từ 1-5%. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có tử vong, 3,2% các trường hợp có biến chứng nhẹ và được xử trí đơn giản.

Về mặt giải phẫu bệnh lý chúng tôi nhận thấy tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến có tỉ lệ ngày càng cao. 2 trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ được chỉ định phẫu thuật khi nội soi phế quản không xác định được bản chất của khối u. Đây cũng là kết quả chung của các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Về kết quả lâu dài của ung thư phổi tùy thuộc chủ yếu vào giai đoạn của bệnh khi được xử trí. Tỉ lệ sống 5 năm của ung thư phổi là 14,3 và 23,1% cho nhóm bệnh nhân có di căn hạch N2 và nhóm không có di căn hạch N2. Theo Misthos

và cộng sự [14], tỉ lệ sống thêm 3 năm ở bệnh nhân có hạch N2 là 24% so với 38% ở nhóm không có di căn hạch N2.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 94 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ được điều trị phẫu thuật có hạch tại bệnh viện Thống nhất chúng tôi rút ra một số kết luận:

Đa số ung thư phổi gặp ở người lớn tuổi có hút thuốc lá, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao tuyệt đối so với các dạng ung thư khác. Phần lớn các trường hợp ung thư tới viện ở giai đoạn muộn đã có hạch trung thất.

Khả năng phát hiện hạch trung thất của CT scan ngực chỉ đạt 66%, tuy nhiên tỉ lệ hạch trung thất được phát hiện trong mổ có tế bào ung thư di căn chỉ chiếm 44,7%

Phẫu thuật cắt thùy phổi và nạo hạch là phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả cho những trường hợp còn có khả năng cắt u ngay cả khi phát hiện có hạch N2 trong phẫu thuật.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Besse B, Chevalier TL (2008). Adjuvant Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Fading Effect? *Journal of Clinical Oncology* 26(31):5014-5017.
2. Betticher DC, Schmitz SH, Totsch M, et al (2003). Mediastinal lymph node clearance after Docetaxel-Cisplatin Neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patient with stage IIIA pN2 Non small cell lung cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 21: 1752-1759.
3. Bonomi M, Pilotto S, Milella M, Massari M (2011). Adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer: future perspectives for clinical research. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 30:115.
4. Bonomi P, Kim K, Fairclough D et al, (2000) Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer

patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 18(3):623-631.

5. Chatwani L, Cabebe L, Wakelee HA (2009). Adjuvant Treatment of Resected Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 6: 194-200.
6. Conundrums in the management of lung cancer (2003). *Challenges in lung cancer pathology*. *Am Soc Clin Oncol* 2003, p164-169
7. Fabrice Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PI, Brouchet L, Quoix E, Westeel V, Chevalier T. (2000). Survival of Patients With Resected N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence for a Subclassification and Implications. *Journal of Clinical Oncology*, 18 (16): 2981-2989
8. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. (2003). Effect of number of lymph nodes on outcome in patients with stage I non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21: 1029-1034.
9. Hainaut P, Ma X, Lacas B, Tsao M et al. (2012). Large scale analysis of the prognostic and predictive value of TP53 mutation in completely resected non small cell lung cancer. Abstract 1192PD ESMO.
10. Langer CJ, Mac Aleer CA, Bonjo CA et al, (2000). Paclitaxel by 1 hour infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung carcinoma. *Eur J cancer* 36(2):183-193.
11. Leong SS, Tan EH, Fong KW, et al. (2003). Randomized double blind trial of combined modality treatment with or without amifostin in unresectable stage II non small cell cancer. *J Clin Oncol* 21: 1767-1774.
12. Mac Manus MP, Hicks RJ, Mathews JP et al, (2003). Positron Emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy

odr chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 21:1285-1292

13. Malcolm M, DeCamp MM, Ashiku S, Thurer R. (2005) The Role of Surgery in N2 Non Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2005;5033s 11(13 Suppl)

14. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, Skottis I, Lioulias A. (2008) The Significance of One-Station N2 Disease in the Prognosis of Patients With Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 86:1626–31.

15. Ohta Y, Oda M, Wu J, Tsunozuka Y, Hiroshi M, Nonomura A, Watanabe G. (2001) Can tumor size be a guide for limited surgical intervention in patients with peripheral NSCLC. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122: 900 – 906.

16. Okada M, Yamagishi H, Satake S, Matsuoka H, Miyamoto Y, et al. (2000) Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared to pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119: 814 – 19.

17. Patel MI, Wakelee HA. (2011). Adjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *1(45):1-4*.

18. Rinaldi M, Crino L, Scagliotti GV et al, (2000). A three weeks schedule of gemcitabine-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer with two different cisplatin dose levels: A phase II randomized trial. *Ann Oncol* 11(10):1295-1300.

19. Sandler AB, Numunaitis J, Denham C et al. (2000). Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18(1): 122-130

20. Schiller JH, Harrington D, Sandler A et al, (2000) A randomized trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:1a.

21. Sebastian A, Defranchi SA, Cassivi SD, Nichols FC, Allen MS, Shen KR, Deschamps C, Wigle DA. (2009) N2 Disease in T1 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 88:924–9.

22. Shapiro M (2012) The role of adjuvant chemotherapy in early stage and locally advanced non-small cell lung cancer. *Cleveland clinic j of Med*. 79(1): 42-45.

23. Shepherd F, Koschel G, von Pawel J et al, (2000). Comparison of Tirazone and cisplatin v. etoposide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: final results of the international phase III CATAPULT II trial. *Lung cancer* 29(suppl 1):27.

24. Socinski MA (2003). A dressing the optimal duration of therapy in advanced, metastatic non small cell lung cancer. *American society of clinical oncology* p144-152

25. Srimuninimit V, (2000). A phase II study with carboplatin and paclitaxel plus amifostine in treatment of advanced non-small cell lung cancer: preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:524a.

26. Takiguchi Y, Nagao K, Nishiwaki Y et al, (2000). The final results of a randomized phase III trial comparing irinotecan and cisplatin with vindesine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 29(suppl 1):28.

27. Vesselle H, Pugley M, Vallieres E, Wood DE. (2002) The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of NSCLC. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 511-19.

28. Wakelee HA. (2010). Systemic therapy for patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Globan Resource for advancing cancer education*.