

## Κεφάλαιο 50

# Η χημειοθεραπεία σαν μέρος της αρχικής αντιμετώπισης του καρκίνου

Ν. Α. Μαλάμος

Σ. Κ. Ρηγάτος

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως προεγχειρητική χημειοθεραπεία ορίζεται η πρώτη συστηματική θεραπεία που χορηγείται αμέσως μετά τη διάγνωση μίας κακοήθειας, ακολουθούμενη από άλλους θεραπευτικούς χειρισμούς (χειρουργική ακτινοθεραπεία ή και τα δύο). Οι όροι που χρησιμοποιούνται στην αγγλοσαξονική διάλεκτο είναι πολλοί (preoperative, induction, neoadjuvant) και προκαλούν σύγχυση. Γι' αυτό, σε μία συνάντηση ειδικών συμφωνήθηκε και προτάθηκε να χρησιμοποιείται, τουλάχιστον για τον καρκίνο του μαστού, ο όρος Primary Systemic Therapy (PST)<sup>1</sup>.

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Από βιολογική άποψη, η εφαρμογή της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας βασίζεται σε υποθέσεις, οι οποίες προήλθαν από ευρήματα ποικίλων προκλινικών μελετών. Έχει φανεί, σε πειραματικά μοντέλα, ότι η μη ριζική εκρίζωση ενός καρκινικού κυτταρικού φορτίου, οδηγεί τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα σε αυξημένη αναπαραγωγή<sup>2</sup>. Ερευνητές που μελέτησαν κακοήθεις όγκους εγκαταστημένους σε έξι διαφορετικά είδη ζώων, απέδειξαν ότι 24 ώρες μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου παρατηρείται αύξηση του δείκτη μεταστάσεων καθώς και μείωση του χρόνου διπλασιασμού του όγκου, προκαλώντας έτσι μετρήσιμη αύξηση του μεγέθους του καρκινικού φορτίου<sup>3</sup>. Αλλαγές κινητικής σε απομακρυσμένες 830

λαγές κινητικής σε απομακρυσμένες θέσεις προκαλούνται, επίσης, από την εφαρμογή ακτινοθεραπείας παρόμοιες με αυτές που παραγονται μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου.

Σε μελέτες που ακολούθησαν με στόχο να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου η χειρουργική αφαίρεση ενός όγκου ή η ακτινοβολήσή του διεγείρουν την παραγωγή καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένες θέσεις, απομονώθηκε ένας διαλυτός αυξητικός παράγοντας, ο οποίος θεωρείται υπεύθυνος γι' αυτό το φαινόμενο<sup>4</sup>. Έτσι, υπάρχουν στοιχεία που δικαιολογούν τον ισχυρισμό ότι η χορήγηση συστηματικής θεραπείας πριν τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να βοηθά στην ελαχιστοποίηση των μικρομεταστάσεων και να προλαμβάνει την αύξηση του όγκου που μπορεί να προκύπτει ύστερα από την αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Πράγματι, μελέτες σε ζώικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης ή ταμοξιφαίνης πριν την χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε αλλαγές στην κινητική του όγκου, προκαλώντας μείωση στο ρυθμό αύξησής του, αυξάνοντας, με αυτό τον τρόπο, την επιβίωση. Μετρήθηκε, επίσης, σε ορό ποντικών, η δυνατότητα σύνθεσης DNA μετά τη χειρουργική επέμβαση. Στους ποντικούς οι οποίοι είχαν λάβει προεγχειρητική θεραπεία δεν ανιχνεύθηκε,

από τις μετρήσεις σύνθεσης DNA, σε αντίθεση με τους ποντικούς οι οποίοι δεν έλαβαν θεραπεία προεγχειρητικά<sup>5</sup>.

Η θεωρία Goldie-Coldman παρείχε ένα επιπλέον σκεπτικό, έτσι ώστε η προεγχειρητική χημειοθεραπεία να εισαχθεί στη θεραπευτική των κακοήθων όγκων. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, όσο ένας κακοήθης κυτταρικός πληθυσμός αυξάνει, τόσο αυξάνει ο αριθμός των φαινοτυπικών ποικιλιών του όγκου που είναι ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία, λόγω των αυτόματων σωματικών μεταλλάξεων<sup>6</sup>. Η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων που δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντοχή, όσο το δυνατόν νωρίτερα, όταν, δηλαδή, ο όγκος περιέχει τον μικρότερο δυνατό αριθμό κυττάρων, μπορεί να ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα παρουσίας ανθεκτικών κυττάρων<sup>7</sup>.

Η θεωρία αυτή δεν προσφέρει ένα σκεπτικό ανεξάρτητο, εναλλακτικό από αυτό που προκύπτει από τις αρχές κινητικής των κυττάρων.

Τα δύο αυτά σκεπτικά δεν αποκλείουν το ένα το άλλο. Οι Goldie και Coldman τόνισαν ότι μέσα στον αυξανόμενο κυτταρικό πληθυσμό του όγκου αυξάνει, όχι μόνον ο απόλυτος αριθμός των κακοήθων κυττάρων, αλλά επίσης και η αναλογία των ανθεκτικών κυττάρων σε σχέση με το συνολικό κυτταρικό πληθυσμό. Τα φαινοτυπικά ανθεκτικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται τόσο σαν αποτέλεσμα του επιταχυνόμενου ρυθμού αύξησής τους, όσο και από την προσθήκη νέων μεταλλαγμένων ανθεκτικών κυττάρων από τη δεξαμενή των ευαίσθητων.

Η αυξημένη κυτταρική αναπαραγωγή που ακολουθεί τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου κάνει πιο πιθανή την αύξηση του αριθμού των ανθεκτικών φαινότυ-

πων στον μεταστατικό πληθυσμό. Έτσι, η χορήγηση κατάλληλης προεγχειρητικής χημειοθεραπείας θα μπορούσε, όχι μόνον να προβλέψει την αυξημένη κυτταρική αναπαραγωγή και την αύξηση ανθεκτικών φαινότυπων, αλλά και να εξαλείψει κύτταρα, τα οποία, σύμφωνα με την κινητική αύξησης των όγκων, είναι πιο ευαίσθητα πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Πιθανόν, το ισχυρότερο σκεπτικό για τη διεξαγωγή μελετών, ώστε να αξιολογηθεί η προεγχειρητική χημειοθεραπεία, βρίσκεται στις δημοσιεύσεις των Skipper και Schabel. Αυτοί οι ερευνητές πρότειναν ότι ο ρυθμός αύξησης καθώς και ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου είναι διαφορετικοί στην πρωτοπαθή εστία από αυτούς των μικρομεταστάσεων και - κατά συνέπεια - είναι διαφορετική και η ευαισθησία στη χορηγούμενη χημειοθεραπεία<sup>8-10</sup>. Επιπρόσθετα, το εύρος της ανταπόκρισης ενός πρωτοπαθούς όγκου στην οροφή της καμπύλης αύξησης Gompertz δεν είναι απαραίτητο να αντανακλά την ανταπόκριση των μικρομεταστάσεων σε εκθετική αύξηση. Η κινητική πρώτης τάξης που σχετίζεται με το θάνατο κυττάρων, ύστερα από χορήγηση κυτταροκτόνων ουσιών, βρίσκεται εφαρμογή σε εκείνα τα κύτταρα που έχουν σταθερό, εκθετικό ρυθμό αύξησης όπως είναι τα κύτταρα μικρομεταστάσεων  $10^6$  ή λιγότερα. Γι' αυτό, η αφαίρεση ενός πρωτοπαθούς όγκου, που συνεπάγεται τη μείωση του συνολικού καρκινικού φορτίου, μπορεί να μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά αύξησης των μικρομεταστάσεων που παραμένουν, έτσι ώστε να παρατηρείται μείωση του χρόνου διπλασιασμού τους, αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού καθώς και βελτίωση του συγχρονισμού του χρόνου των κυτ-

ταρικών κύκλων.

Το κυριότερο πλεονέκτημα που προκύπτει από τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι ότι η ίδια η καρκινική μάζα αποτελεί το βιολογικό δείκτη χημειοευαισθησίας στη χορηγούμενη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, αυτή η μέθοδος επιτρέπει τη διατήρηση ζωτικών οργάνων, όπως ο λάρυγγας, ο πρωκτικός σφιγκτήρας, η ουροδόχος κύστη, καθώς η πρωτοπαθής εστία μπορεί να μειωθεί σε μέγεθος και να κάνει εφικτή ή ευχερέστερη τη χειρουργική θεραπευτική παρέμβαση. Μία ακόμη προσφορά της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι η εξατομίκευση ενός θεραπευτικού προγράμματος. Μία καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία μπορεί να διαχωρίσει έναν ασθενή, ο οποίος θα ωφεληθεί σημαντικά από περαιτέρω θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αντίθετα, μία φτωχή ανταπόκριση στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία, καθορίζει ότι ο ασθενής δεν έχει καλή πρόγνωση και οι περαιτέρω εναλλακτικοί θεραπευτικοί χειρισμοί πρέπει να γίνονται με μεγάλη περισκεψη.

Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία μπορεί να εκτιμάται και σε παθολογοανατομικό επίπεδο, με τη λήψη πολλαπλών, διαδοχικών βιοψιών από την πρωτοπαθή εστία κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, επιτρέποντας έτσι την εκτίμηση βιολογικών αλλαγών του όγκου<sup>11</sup>. Τέλος, ένα σημαντικό πλεονέκτημα που προκύπτει από τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι η πιθανή αποτελεσματική αντιμετώπιση της μικρομεταστατικής νόσου, είτε αυτή είναι παρούσα τοπικά, είτε συστηματικά.

Στον αντίποδα, μειονεκτήματα που προκύπτουν από την εφαρμογή της

προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι ότι η σταδιοποίηση του νοσήματος μπορεί να είναι ανακριβής, με αποτέλεσμα να υπερ-θεραπεύονται νοσήματα που είχαν καλή πρόγνωση και χωρίς χημειοθεραπεία. Έχει παρατηρηθεί, επίσης, μεγαλύτερος αριθμός χειρουργικών επιπλοκών. Άλλα μειονεκτήματα αποτελούν η καθυστέρηση στην εφαρμογή της ριζικής τοπικής θεραπείας, η ύπαρξη σε μεγαλύτερο όγκο περισσότερων ανθεκτικών κυττάρων, καθώς και ότι η ανταπόκριση στον πρωτοπαθή όγκο δεν συνδέεται οπωσδήποτε και με ανταπόκριση στις μικρομεταστάσεις.

## **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ-ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

Η προεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία, ιδιαίτερα σε υπερ-κλασματοποιημένη χορήγηση, φαίνεται να οδηγεί, εκτός από σε σημαντικό βαθμό διατήρηση του οργάνου και σε παράταση της επιβίωσης<sup>12,13</sup>.

### **ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ**

Πολλές μελέτες, τα τελευταία χρόνια, εξέτασαν τα ποσοστά εξαιρεσιμότητας, τον τοπικό έλεγχο και τη συνολική επιβίωση με τη χορήγηση προεγχειρητικών χημειοθεραπειών με ή χωρίς διαδοχική ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία<sup>14,15</sup>. Συνολικά, από αυτές τις μελέτες, προκύπτει ότι ο συνδυασμός προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενος από χειρουργική επέμβαση, προσφέρει μεγαλύτερη πιθανότητα εξαιρεσιμότητας, βελτιώνει τον τοπικό έλεγχο και την επιβίωση σε σύγκριση με χορήγηση μόνον ακτινοθεραπείας. Η χρήση κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας φαίνεται να προσφέρει

καλύτερα αποτελέσματα από την κλασική ακτινοθεραπεία, τόσο στα ποσοστά ανταπόκρισης όσο και στον τοπικό έλεγχο, με αποδεκτή τοξικότητα<sup>16</sup>.

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ**

Οι τυχαιοποιημένες μελέτες που αφορούν στον καρκίνο του οισοφάγου, τόσο τον αρχικά εξαιρεσιμίο όσο και τον τοπικά προχωρημένο, είναι λίγες και περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών<sup>17,18</sup>. Όλες, όμως, οι μελέτες συμφωνούν ότι με τη χρήση προεγχειρητικής ταυτόχρονης χημειοθεραπείας παράγονται καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με μόνον τη χειρουργική. Συγκεκριμένα, στα 2/3 των ασθενών η νόσος υποσταδιοποιείται, παρατηρείται όφελος στην επιβίωση, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με παθολογοανατομική πλήρη ύφεση (περίπου 20%-30% από τους ασθενείς αυτής της κατηγορίας θα είναι επιβίωσαντες επί μακρόν) και τέλος, βελτιώνεται ο τοπικοπεριοχικός έλεγχος της νόσου.

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ**

Μία ομάδα ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού (T<sub>4</sub>) παρουσιάζει διήθηση παρακείμενων οργάνων (αιδοίο, τοίχωμα πυέλου, ιερό οστού, ουροδόχο κύστη, προστάτη), με αποτέλεσμα η αρχική χειρουργική επέμβαση να είναι αδύνατη είτε να συνεπάγεται σημαντική νοσηρότητα ή κάποιου βαθμού λειτουργική απώλεια. Αν και υπάρχουν λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες, η ενδεικνύμενη θεραπευτική αντιμετώπιση γι' αυτούς τους ασθενείς είναι η ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας βασισμένη στο 5FU<sup>19</sup>. Αυτή η αντιμετώπιση οδηγεί σε ικανοποιητικά αποτελέσματα, παρέχοντας τη δυνατότητα για δυνητικά θεραπευτική αφαίρεση του όγκου στη μεγάλη πλειο-

ψηφία των ασθενών.

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΩΚΤΙΚΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ**

Για τον πλακώδη καρκίνο του δακτυλίου, η ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας (συνδυασμοί με σισπλατίνη, 5FU, μιτομυκίνη) αποτελεί τη θεραπεία επιλογής, αποφεύγοντας, ανάλογα με το στάδιο, σε πολύ μεγάλο ποσοστό, την πραγματοποίηση κολοστομίας και επιτυγχάνοντας καλύτερη επιβίωση απ' ότι με μόνον ακτινοθεραπεία<sup>20</sup>.

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ**

Ο μη μετασταστικός διηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αντιμετωπιζόταν κλασσικά με ριζική κυστεκτομή. Η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είχε ως στόχο την βελτίωση των αποτελεσμάτων. Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση, η οποία περιλάμβανε όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες προεγχειρητικής χημειοθεραπείας και κυστεκτομής έναντι μόνον κυστεκτομής και αφορούσε 2.688 ασθενείς, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χρήση σύγχρονων σχημάτων συνδυασμένης χημειοθεραπείας προεγχειρητικά βελτιώνει κατά 5% την 5ετή επιβίωση, μειώνοντας τον κίνδυνο θανάτου κατά 13%<sup>21</sup>. Αν και η κάθε μελέτη ξεχωριστά που περιλαμβανόταν στη μεταανάλυση δεν είχε στατιστική δύναμη, για να υποστηρίξει το αποτέλεσμα, η μεταανάλυση παρά το ότι δεν μπορεί να καθιερώσει την προεγχειρητική χημειοθεραπεία ως θεραπεία εκλογής, καθιερώνει την χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας ως μία επιλογή που θα πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς πριν την εφαρμογή της κυστεκτομής.

Η ριζική κυστεκτομή είναι μία επέμβαση η οποία οδηγεί, πολύ συχνά, σε

σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, με σοβαρές επιπτώσεις στην κοινωνική και σεξουαλική ζωή τους. Η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας συνήθως μαζί με ακτινοθεραπεία, έχει συμβάλλει, τα τελευταία χρόνια, σε μεγάλο βαθμό, στη διατήρηση του οργάνου, με αποτελέσματα στη συνολική επιβίωση ισοδύναμα με αυτά που επιτυγχάνονται με τη ριζική κυστεκτομή, βοηθώντας με αυτόν τον τρόπο τους ασθενείς να διατηρούν καλύτερη ποιότητα ζωής<sup>22</sup>.

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ**

Η επιτυχής χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στον φλεγμονώδη καθώς και στον ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο καρκίνο μαστού, οδήγησε στη διεξαγωγή κλινικών μελετών για τα πιθανά οφέλη που θα μπορούσαν να προκύψουν από τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας στο χειρουργήσιμο καρκίνο μαστού<sup>23</sup>. Τυχατοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τη χορήγηση προεγχειρητικής έναντι συμπληρωματικής χημειοθεραπείας έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά όσον αφορά στη συνολική επιβίωση ή στον τοπικό έλεγχο<sup>24</sup>. Με δεδομένη την ισοδυναμία στην έκβαση των ασθενών, είτε λάβουν προεγχειρητική είτε συμπληρωματική χημειοθεραπεία, βασίζονται σε άλλους παράγοντες. Οι παράγοντες που ευνοούν τη σύσταση για χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας περιλαμβάνουν: (α) ασθενείς που παρουσιάζονται κατά τη διάγνωση με μεγάλους όγκους, οι οποίοι απαιτούν μαστεκτομή μπορεί να υποσταδιοποιηθούν και να διατηρήσουν τον μαστό, (β) ασθενείς που, κατά τη διάγνωση, είναι δυνατό να υποβληθούν σε διατήρηση του μαστού, αλλά το κοσμητικό αποτέ-

λεσμα δεν θα είναι το επιθυμητό, μπορεί να υποσταδιοποιηθούν και το κοσμητικό αποτέλεσμα να είναι καλύτερο, (γ) η ανταπόκριση κάθε ασθενούς εκτιμάται *in vivo*, (δ) η έρευνα διευκολύνεται εκτιμώντας δείγματα ιστού πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας και μπορούν γρήγορα να αξιολογηθούν νέοι χημειοθεραπευτικοί, ορμονολογικοί ή βιολογικοί παράγοντες και (ε) η παθολογοανατομική πλήρης ύφεση στη χορηγούμενη προεγχειρητική χημειοθεραπεία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση των ασθενών και μπορεί να είναι γνωστός σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία<sup>25</sup>.

### **ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ**

Στα σαρκώματα των οστών, η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, αποτελεί μέρος της καθημερινής κλινικής πράξης, παρά το ότι μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη δεν κατάφερε να δείξει διαφορά στη συνολική επιβίωση των ασθενών. Αυτό συμβαίνει διότι η προεγχειρητική χημειοθεραπεία αφ' ενός οδηγεί σε καλύτερες ανταποκρίσεις ασθενείς με τους χειρότερους ιστολογικούς τύπους και αφ' ετέρου συμβάλλει σε σημαντικό ποσοστό στη διάσωση μελών σε περιπτώσεις σαρκωμάτων που εντοπίζονται στα άκρα<sup>26</sup>.

Σε αντίθεση με τα σαρκώματα των οστών, στα σαρκώματα μαλακών μορίων, η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας γίνεται μόνο περιστασιακά

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R et al. International expert panel on the use of primary(preoperative)systemic treatment of operable breast cancer:review and recommendations. J Clin Oncol 2003; 2600-

- 2608.
2. Simpson-Herren L, Sanford AH, Holmquist JP. Effects of surgery on the cell kinetics of residual tumor. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1749-1760.
  3. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the cell growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979;39:3861-3865.
  4. Ritter MA. Determination of tumor kinetics: strategies for the delivery of radiotherapy and chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 1976;60:1749-1760.
  5. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488-1492.
  6. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumor to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
  7. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982;66:439-449.
  8. Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer* 1971;28:1479-1499.
  9. Skipper HE. On mathematical modelling of critical variables in cancer treatment (goals: better understanding of the past and better planning in the future). *Bull Math Biol* 1986;48:253-278.
  10. Skipper HE, Simpson Herren I. Relationship between tumor stem cell heterogeneity and responsiveness to chemotherapy. *Important Adv Oncol* 1985;63-77.
  11. DeVita VT. On the value of response criteria in therapeutic research. *Bull Cancer* 1988;75:863-870.
  12. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma :three metaanalyses of updated individual data. *Lancet* 200;355:949-961.
  13. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck *Cancer* 2000;88:876-884.
  14. Choi NC, Carey RW, Daly W et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:712-718.
  15. Trodella L, Granone P, Valente S et al. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced(IIIA-IIIB) small cell lung cancer: long term results according to downstaging. *Ann Oncol* 2004;15:389-395.
  16. Bailey AJ, Parmar MK, Stephens RJ. Patient-reported short-term and long-term physical and psychologic symptoms: results of the continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy(CHART) randomized trial in non small cell lung cancer. CHART Steering Committee. *J Clin Oncol* 1998;16:3518-3528.
  17. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-167
  18. Walxh TN, Grennell M, Mansoor S, et al. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus* 2002;15:121-126
  19. Marsh R, Chu N, Vauthey J, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer* 1996; 78:215-219
  20. Hung A, Crane C, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer* 2003;97:1195-2002
  21. Raghavan D, Quinn D, Skinner DG, et al. Surgery and adjunctive chemotherapy for invasive bladder cancer. *Surg Onc* 2002;11:

- 55-65
22. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061-3069
  23. Hortobagyi GN, Singletary SE, Mcneese MD, Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: *Diseases of the Breast*, 1st edn (Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al, eds). Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott-Raven, 1996; 585-599
  24. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al, Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-4237
  25. Bear HD, Anderson S, Brown A et al, The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-4174
  26. Goorin AM, Schwartzenuber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21: 1574-1585