

Tendencias actuales en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar no microcítico localmente avanzado.

Tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia

J. Cabrera Rodríguez^a, J. Muñoz García^b y J. Sánchez de Cos Escuin^c

^aOncología Radioterápica. Clínica San Miguel. Cáceres.

^bOncología Radioterápica.

^cNeumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

Introducción

Los esfuerzos por mejorar los resultados de los tratamientos en el carcinoma broncopulmonar no microcítico (CBPNM) localmente avanzado se han orientado hacia la escalada de dosis y el empleo de hiperfraccionamiento con radioterapia sola, o el empleo de esquemas de quimioterapia y radioterapia combinadas. El control local que se obtiene con radioterapia sola y dosis estándar (60 a 65 Gy) en el CBPNM localmente avanzado es menor del 20% en el primer año y de un 10% a 2 años¹; datos radiobiológicos² indican que se precisarían, al menos, dosis equivalentes a 80 Gy para controlar el 80% de los tumores pulmonares y cerca de 100 Gy para controlar más del 90%. La administración de estas dosis era una tarea imposible hasta la incorporación de las nuevas tecnologías de conformación tridimensional y modulación de la intensidad del haz de radiación que permiten incrementar la dosis total, disminuyendo el volumen y la dosis sobre los órganos críticos. No es posible aumentar la supervivencia en el CBPNM sin aumentar el control local, pero dado el patrón de diseminación del cáncer de pulmón podemos esperar poco beneficio de una terapia exclusivamente locoregional que deje sin tratar la más que probable enfermedad subclínica a distancia; por ello, los tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia son más atractivos, pues buscan la potenciación recíproca de los efectos de los citostáticos y la radiación local y el ataque sistémico sobre las metástasis subclínicas.

Es posible identificar pacientes con mejores expectativas de supervivencia, susceptibles de ser incluidos en protocolos terapéuticos más agresivos con los que se espera conseguir mayor beneficio. El grupo cooperativo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ha analizado aquellos factores clínicos en el CBPNM localmen-

te avanzado que permiten identificar a grupos de pacientes con pronóstico distinto. En el primer estudio³ se analizaron los resultados obtenidos en más de 1.500 pacientes reclutados en distintos protocolos de radioterapia sola. La mediana de supervivencia para el total de grupo fue de 9 meses y sólo el 17% de los enfermos sobrevivían más de 2 años. En el análisis multivariante se demostró que existen una serie de características clínicas que permiten separar cuatro grupos de enfermos según los siguientes factores (tabla I): *a*) índice de Karnofsky; *b*) existencia de derrame pleural; *c*) existencia o no de afección ganglionar; *d*) edad; *e*) pérdida de peso, y *f*) dosis de radioterapia. En el segundo informe⁴, el análisis publicado se refiere a enfermos incluidos en protocolos de irradiación torácica con o sin quimioterapia; se identifica a 5 grupos de pacientes (tabla II) en función de los factores de pronóstico que resultan significativos en el análisis multivariante: *a*) el uso de quimioterapia; *b*) el índice de Karnofsky; *c*) la presencia de derrame pleural; *d*) la edad, y *e*) el subtipo histológico. La mediana de supervivencia del grupo con mejor pronóstico es de 16,2 meses y la de los pacientes con mal pronóstico, de 2,9.

Los enfermos de las clases I, II y III son los habitualmente incluidos en los ensayos clínicos que se comentarán a lo largo del presente artículo.

Tratamientos combinados estándar

La quimioterapia y la radioterapia pueden administrarse de forma secuencial (habitualmente los citostáticos en primer lugar, y después la irradiación) o de manera simultánea⁵. Ciertas consideraciones teóricas pueden mostrar más atractivo un tipo de tratamiento que otro; sin embargo, en la clínica no se han podido demostrar ventajas entre los diferentes modos de combinación; un posible inconveniente en la administración de citostáticos antes de la radioterapia es la aparición del fenómeno de proliferación acelerada o repoblación clonogénica⁵⁻⁹: mientras que la quimioterapia induce la regresión tumoral, la distancia entre las células tumorales y los capilares disminuye, se mejora la nutrición y oxigenación tisular tumoral promoviéndose la prolifera-

Correspondencia: Dr. J. Cabrera Rodríguez.
Oncología Radioterápica. Clínica San Miguel.
Ronda de San Francisco, s/n. 10002 Cáceres.
Correo electrónico: joaquin@ene.es

Recibido: 27-2-01; aceptado para su publicación: 9-5-01.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 435-443)

TABLA I
Grupos pronósticos para radioterapia sola (RTOG)

Grupo	Características	Mediana de supervivencia (meses)	Supervivencia a 2 años
I	IK 80-100%, N ₀ , < 70 años, ≥ 66 Gy y ≤ 5 % pérdida peso	12,6	25%
II	IK 80-100%, N ⁺ , > 60 años, < 66 Gy, > 5% pérdida peso	8,3	13%
III	IK ≤ 70%. Sin derrame pleural	6,2	8%
IV	IK ≤ 70%. Con derrame pleural	3,3	5%

IK: índice de Karnofsky. Gy: Gray.

ción celular; este fenómeno, bien concido en radioterapia, se intensifica si el tratamiento se prolonga más de lo debido⁸. A favor de la administración concurrente encontramos una serie de consideraciones teóricas⁵: a) prevención de la emergencia de clones resistentes si el tratamiento combinado se inicia precozmente en el protocolo; b) sensibilización de células a la radioterapia (sinergismo), y c) inducción de muerte celular por mecanismos complementarios independientes (efecto supraaditivo).

En el contexto del tratamiento CBPNM no está definida la mejor pauta; en la revisión que sigue se analizarán los resultados obtenidos con cada tipo de protocolo, tanto en lo referido a los beneficios como a la toxicidad asociada.

Metaanálisis

En los años ochenta y noventa se publicó una serie de ensayos clínicos cuyos resultados sugerían que el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en el CBPNM localmente avanzado era superior a la irradiación estándar; tres metaanálisis corroboraron posteriormente esta evidencia.

Pritchard et al¹⁰ estudió los resultados de 14 ensayos en fase III (publicados entre 1987 y 1995) en los que se comparaba quimioterapia (neoadyuvante o sensibilizante) y radioterapia combinadas contra radioterapia sola en el estadio III del carcinoma broncopulmonar no microcítico. Se encontró que la combinación de quimioterapia y radioterapia reducía el riesgo relativo de muerte a un año a 0,88, a 2 años hasta 0,87 y a 3 años a 0,83 (la magnitud del efecto del tratamiento combinado aumenta con el tiempo); la estimación de la ganancia mediana en la supervivencia es de 2 meses. El modo de combinación (secuencial o concurrente) no influye en la magnitud del

beneficio. El metaanálisis del Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group¹¹ examinó todos los ensayos clínicos, publicados o no, de quimioterapia y radioterapia combinadas en el tratamiento del cáncer de pulmón, excepto como sensibilizante o neoadyuvante prequirúrgico. En la enfermedad avanzada el uso del tratamiento combinado disminuye el riesgo anual de muerte a 0,9 (un 10%) con beneficio absoluto del 3% a 2 años y 2% a 5 años; en los ensayos que incluyeron cisplatino en la quimioterapia, la reducción en el riesgo de muerte disminuyó al 13% (0,87). Un tercer metaanálisis¹² se centró en el estudio del efecto de la quimioterapia añadida a la radioterapia (secuencial o concurrente) en estudios publicados. Los autores encuentran beneficio si se emplea cisplatino pero sólo en la supervivencia global a uno y dos años (*odds ratio* [OR] 0,76 y 0,70, respectivamente); a largo plazo (3-5 años) no se aprecia diferencia significativa: la diferencia en la supervivencia entre los dos brazos de tratamiento es inferior al 15%.

Estudios en fase II

Los estudios en fase II que a continuación se examinan permitieron establecer la toxicidad y posibles beneficios terapéuticos de esquemas de tratamiento más agresivos con vistas a la realización de estudios en fase III; estas investigaciones se han publicado con seguimientos suficientes para determinar, principalmente, su seguridad.

En el ensayo 91-06 de la RTOG¹³ se investigaba la adición de quimioterapia (etopósido oral más cisplatino) concurrente a radioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy). Los enfermos con ≤ 5% de pérdida de peso incluidos en este ensayo tienen una supervivencia mediana mejor que el grupo completo de estudio (21,1 meses frente a 18,9) y superior a la hallada en otros ensayos de la RTOG. La aparición de 3 muertes por toxicidad obligó a disminuir la dosis de etopósido para ensayos posteriores.

Un estudio del MD Anderson Cancer Center¹⁴ y otro del grupo cooperativo franco-suizo¹⁵ han sido publicados con seguimientos de 5 y 8 años, lo que permite conocer datos importantes de la toxicidad esperable a largo plazo de los tratamientos concomitantes. Lee et al¹⁴ informan de 23 pacientes sometidos a tratamiento concurrente con etopósido y cisplatino más hiperfraccionamiento; el seguimiento mínimo es de 5 años; 5 pacientes están vivos después de 5 años, cuatro de ellos habían cumplido el protocolo al 100%. En los protocolos del grupo franco-suizo¹⁵ 132 pacientes fueron incluidos en dos ensayos fase II sucesivos que emplearon radioterapia hiperfraccionada acelerada (63 a 1,5 Gy

TABLA II
Grupos pronósticos para quimioterapia y radioterapia (RTOG)

Grupo	Características	Mediana de supervivencia (meses)
I	IK ≥ 90% más quimioterapia	16,2
II	IK ≥ 90% no quimioterapia, sin derrame pleural	11,9
III	IK < 90% < 70 años, sin células grandes	9,7
IV	IK ≥ 90% con derrame pleural	6,1
V	IK < 90% < 70 años, células grandes	6,1
	IK < 90% > 70 años, sin derrame pleural	6,1
	> 70 años con derrame pleural	2,9

IK: índice de Karnofsky.

TABLA III
Ensayos fase III. Tratamientos combinados

Autor o grupo	Número enfermos	Brazos de tratamiento	Supervivencia	Comentario
RTOG/ECOG/SWOG	458	RTT iQT → RTT RTT-hi	5% 8% 6%	Supervivencias a 5 años, diferencias significativas para el brazo de tratamiento combinado. La radioterapia hiperfraccionada no es superior a la radioterapia estándar
CALGB 8433	155	RTT	6%	Supervivencias a 7 años, diferencias significativas. Incremento en la supervivencia de 4,1 meses
Furuse	320	iQT → RTT cQT + RTT	8,9% 15,8%	Supervivencias a 5 años, diferencias significativas. Respuestas globales más frecuentes (p = 0,0002) en el brazo concomitante: 84 frente al 66%
Jeremic	131	RTT-hi cQT + RTT-hi	9% 23%	Supervivencias a 4 años, diferencias significativas. Aumento del control local y la supervivencia libre de enfermedad con quimioterapia
CALGB/ECOG	283	iQT → RTT iQT → RTT + carboplatino	10% 13%	Supervivencias a 4 años, diferencias no significativas. Control intratorácico y respuestas completas similares en ambos brazos
ELCWP	115	iQT → QT iQT → RTT	18% 22%	Supervivencias a 2 años, diferencias no significativas; mayor duración del control local con radioterapia, 158 semanas, que sin radioterapia, 31 semanas (p = 0,0007)
MIC-1	446	RTT iQT → RTT	8% 12%	Supervivencias a 3 años, diferencias no significativas. Mejora en la calidad de vida del brazo tratado con quimioterapia

RTT: radioterapia torácica estándar; RTT-hi: radioterapia torácica hiperfraccionada; iQT: quimioterapia de inducción; cQT: quimioterapia concomitante; (→) secuencial; (+) simultáneo.

fracción × 2 fracciones al día en dos cursos de 30 y 33 Gy separados entre sí 2 semanas) más 3 ciclos de cisplatino, mitomicina y vindesina o 3 ciclos de cisplatino, vindesina: hubo 6 muertes por toxicidad letal, la toxicidad grave apareció en el 15% de los enfermos. Destaca que la supervivencia a 5 y 8 años es superior a la informada por cualquier otro estudio: el 12 y el 9%.

En el ensayo de la RTOG 92-04¹⁶ 162 pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria entre dos grupos de tratamiento: el grupo I recibía quimioterapia de inducción con platino y vinblastina y posteriormente radioterapia externa hasta 63 Gy más quimioterapia concomitante (cisplatino) cada 21 días; el grupo II se trató con quimioterapia concurrente desde el inicio (cisplatino más vp-16) y radioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy). La toxicidad hematológica fue más frecuente en el grupo I y la toxicidad esofágica en el grupo II; la toxicidad tardía fue igual en ambos brazos de tratamiento. El control local fue significativamente inferior en el grupo I (el 19 frente al 33%). La supervivencia a 2 años fue idéntica en ambos brazos (30%), las metástasis cerebrales fueron más frecuentes en el grupo II (el 10 frente al 18%).

Estudios en fase III

Desde la publicación de los metaanálisis referidos más arriba, se han divulgado nuevos estudios, o actualizado ensayos ya conocidos con mayor seguimiento, cuyos resultados corrobora la superioridad de las terapias combinadas sobre los regímenes que emplean exclusivamente radioterapia (tabla 3).

Sause et al¹⁷ han presentado los resultados finales (seguimiento mínimo de 5 años) del ensayo multicéntri-

co realizado por la RTOG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Southwest Oncology Group (SWOG) en el que se compararon tres tipos de tratamientos: a) radioterapia externa estándar, 60 Gy; b) radioterapia hiperfraccionada, 1,2 Gy dos veces al día hasta 69,6 Gy, y c) quimioterapia de inducción con cisplatino vinblastina, 2 ciclos más radioterapia externa 60 Gy. El beneficio para el tratamiento combinado es estadísticamente significativo, pero no para el hiperfraccionamiento. Por subgrupos, en pacientes menores de 60 años con el tratamiento combinado se consiguen los mayores beneficios en la supervivencia (15,4 meses frente a 11,6 meses); en los enfermos con más de 70 años la radioterapia estándar es superior (13,1 meses frente a 10,9 meses) a las otras formas de tratamiento debido a que la toxicidad letal se presentó únicamente en enfermos con más de 70 años; el tratamiento combinado es más efectivo sobre histologías no epidermoides (15,6 meses frente a 11,4 meses) y el hiperfraccionamiento es superior en tumores epidermoides (supervivencia a 5 años del 9 frente al 2%); otros estudios no han encontrado similares hallazgos^{18,19}. Komaki et al²⁰ analizaron la distribución de las recidivas y comprobaron que el tratamiento combinado no aumentaba el control sobre el primario pero disminuía la incidencia de metástasis a distancia (excepto en el sistema nervioso central [SNC]); el hiperfraccionamiento tampoco aumentó el control local.

El Cancer and Leukemia Group B (CALGB) actualizó los resultados de su protocolo 8433 con un seguimiento de 7 años. La superioridad del tratamiento combinado sobre la irradiación torácica exclusiva se confirma con datos más maduros: mediana de supervi-

vencia 13,7 meses frente a 9,6 meses; el aumento en la supervivencia se mantiene y estabiliza a partir del cuarto año de seguimiento. Los efectos secundarios graves, esofágicos o pulmonares, aparecieron en una proporción muy baja de enfermos (1%). Se encontró que el tratamiento combinado benefició por igual a los enfermos con histología epidermoide o de adenocarcinoma pero no a aquellos con anatomía patológica de células grandes.

Furuse et al²¹ han publicado el único estudio diseñado para comparar específicamente los méritos del tratamiento combinado simultáneo y secuencial. Se distribuyó aleatoriamente a 320 enfermos a uno de los dos brazos en investigación: *a*) quimioterapia (cisplatino, mitomicina-c y vindesina) simultánea a radioterapia, 56 Gy en fracciones de 2 Gy en dos tandas de 28 Gy, o *b*) la misma quimioterapia y posteriormente radioterapia, 56 Gy en fracciones de 2 Gy. En ambos brazos de tratamiento los enfermos recibieron como mínimo 2 ciclos. La supervivencia a 2, 3, 4 y 5 años fue significativamente mejor en el grupo tratado con esquema simultáneo (el 34,6, el 22,3, el 16,9 y el 15,8%) que con el esquema secuencial (el 27,4, el 14,7, el 10,1 y el 8,9%) supervivencia mediana: 16,5 meses frente a 13,3 meses. No se encontraron diferencias en el control local del primario; las metástasis cerebrales fueron más frecuentes en el brazo concurrente; no se encontraron diferencias en las metástasis a distancia entre los dos tratamientos. La intensidad de dosis de los citostáticos, la dosis de radioterapia y el grado de cumplimiento del protocolo fue igual en los dos brazos.

Un estudio fase III²² monoinstitucional encuentra que la asociación de quimioterapia (carboplatino y VP-16 a dosis sensibilizantes diarias) más radioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy) es superior a la radioterapia hiperfraccionada sola. La toxicidad grave, aguda y crónica no fue diferente entre los dos grupos merced a las bajas dosis de quimioterapia empleadas. La mejor supervivencia se atribuye al aumento del control local ya que la incidencia de metástasis a distancia no difiere entre los dos grupos.

Cullen et al²³ describe los resultados de los dos mayores ensayos publicados para determinar si la adición de quimioterapia al tratamiento estándar influye en la duración y la calidad de vida en pacientes con enfermedad localizada (MIC1) y metastásica (MIC2). Los pacientes (446) con enfermedad localizada fueron tratados con radioterapia sola o quimioterapia de inducción (mitomicina, ifosfamida y cisplatino); los enfermos con enfermedad metastásica (351) eran aleatorizados a quimioterapia de inducción más cuidados paliativos o cuidados paliativos solo. El tratamiento ionizante no estaba estandarizado en el protocolo de tal manera que tanto el volumen blanco como la dosis por fracción y la dosis total quedaban a la discreción del médico a condición de alcanzar una dosis equivalente mínima de 49 Gy en 15 fracciones; sólo el 68% de los enfermos del brazo combinado MIC1 recibió la dosis *radical* (mediana de dosis 50 Gy) de radioterapia, mientras que el 85% de los enfermos del brazo control recibió el tratamiento (dosis mediana de 50 Gy, también). En el estudio MIC1

la adición de quimioterapia a la radioterapia no mejoró significativamente la supervivencia; el uso de quimioterapia aumentó la supervivencia, comparada con el tratamiento estándar, sin comprometer la calidad de vida, cuando se analizaron conjuntamente todos los enfermos de los dos estudios.

El grupo cooperativo europeo para el tratamiento del cáncer de pulmón²⁴ (ELCWP) no encontró diferencia en la supervivencia entre aquellos enfermos con respuesta a la quimioterapia de inducción que recibieron radioterapia torácica y aquellos que continuaron con más quimioterapia sin radioterapia adicional; sin embargo, la duración del control local se quintuplicó en los enfermos tratados con radioterapia (158 frente a 31 semanas; $p = 0,0007$).

Se ha investigado si el carboplatino posee efectos radiosensibilizantes *per se* en un estudio cooperativo multicéntrico²⁵. Se incluyó a 283 pacientes distribuidos aleatoriamente entre *a*) grupo I: quimioterapia de inducción con cisplatino y vinblastina más radioterapia 60 Gy, o *b*) grupo II: el mismo tratamiento con carboplatino semanal durante la irradiación. Los resultados demuestran que ni la supervivencia ni la distribución de recidivas ni la toxicidad diferían entre los dos grupos; por tanto, el carboplatino no parece poseer ningún efecto radiosensibilizante.

Nuevos esquemas terapéuticos

Además de ser desconocida la mejor secuencia para combinar los citostáticos con la irradiación, también está por determinar qué agentes son los idóneos para asociar (maximizando las remisiones y minimizando la toxicidad). Los nuevos agentes investigados son paclitaxel (solo o con carboplatino), docetaxel y vinorelbina.

Paclitaxel

Es especialmente atractivo por su demostrada capacidad radiosensibilizadora *in vitro* a bajas dosis (nanomoles): las células neoplásicas son detenidas en la fase G₂/M del ciclo celular, la más radiosensible de todas. Estudios en fase II publicados (tabla 4)^{26,27-34}, informan de tasas de supervivencia a 3 años del 54%, medianas de supervivencia de 20 meses y tasas de respuestas del 70%. Algunos de los ensayos resumidos en la tabla merecen un comentario adicional: en el estudio multicéntrico patrocinado por el NCI-USA²⁹, en el que los pacientes reciben una infusión continua de paclitaxel de 24 h/7 días/7 semanas más radioterapia concurrente a una dosis por fracción de 1,8 Gy hasta una dosis total de 64,8 Gy; la dosis se escaló en función de que se presentase o no toxicidad limitante, la cual no se ha alcanzado en el nivel 10,5 mg/m²/día; este estudio es destacable por informar de una toxicidad equiparable a un tratamiento con radioterapia sola (excepto por la linfopenia); llama la atención que no se aprecie esofagitis en un protocolo en el que se irradia el esófago de manera estándar. Por el extremo contrario (máxima toxicidad), cabe destacar los resultados del grupo del NCI-Canadá³⁰: iniciando la administración de paclitaxel a

TABLA IV
Estudios con paclitaxel (TL) y radioterapia torácica simultánea. Toxicidad y resultados

Protocolo, referencia bibliográfica	N	Esofagitis	Neumonitis	Hematológica	Supervivencia a 1, 2 y 3 años
TXL semanal ²⁸	33	20% ^a	6%		61%, 33%, 18%
CBDCA-TXL semanal ²⁹	39	46% ^a	21,6%		56,3%, 38,3%
CBDCA-TXL semanal + RTT hiperfraccionada ²⁹	43	26%			
TXL infusión continuada ³⁰	24		4,8% ^c	Linfopenia (29%)	64%
TXL cada 2 semanas ³¹	17	64,7%		41% (linfopenia en 100%)	
TXL-CBDCA ^d , cada 21 días + RTT concomitante ³²	42	4,8%		19%	72%
TXL 2/semanal ³³	25	44%	7,7% ^e		60%, 45%, 20%
TXL-CBDCA inducción + TXL diario (bolus) RTT conc ³⁴	28	10%		7%	
TXL semanal ³⁶	14		50%	Linfopenia 100% ^g	
TXL-CDDP ³⁵	43		22,5% ^f	Linfopenia 100% ^h	
Promedio toxicidad		21,5%	11,2%	35%	

CDDP: cisplatino; CBDCA: carboplatino; RTT: radioterapia torácica.

^aSólo un paciente requirió SNG, ninguno nutrición parenteral. Dos enfermos precisaron dilataciones esofágicas a los 3 y 6 meses del tratamiento.

^bAunque la intensidad de dosis de TXL fue equivalente a un uso estándar. ^cUn paciente con enfermedad muy voluminosa intratorácica.

^dInducción 2 ciclos y concomitante 2 ciclos. ^eDos casos de neumonía por *N. Carinii*. ^fTres casos de neumonitis letal.

^gDos enfermos desarrollaron infecciones por herpes zoster y por citomegalovirus. ^hTres enfermos sufrieron herpes zoster.

una dosis de 45 mg/m²/día cada 2 semanas, se escaló la dosis hasta establecer que el nivel óptimo de dosis era 120 mg/m²/día. La incidencia de neumonitis es extraordinariamente baja en todos los estudios excepto en tres: a) el multiinstitucional de Vanderbilt²⁶ con una incidencia del 21,6% aguda aunque sin secuelas crónicas; b) el realizado en Birmingham³⁴, donde se combinó la escalada de dosis de paclitaxel y cisplatino junto con la inducción neoadyuvante y la administración concomitante; la dosis máxima que se alcanzó con cada compuesto fue de 135 mg/m² y 75 mg/m², y c) el estudio alemán³⁵ en el que el 100% de los pacientes desarrolló linfopenia y la mitad neumonía intersticial; sólo en el estudio de la EORTC³⁶, que empleó dosis bajas diarias de cisplatino concomitante con radioterapia, se alcanzaron proporciones tan altas de toxicidad.

Estos resultados motivaron el inicio de ensayos en fase III por grupos cooperativos; en ellos se investiga la inducción con carboplatino-taxol seguida de radioterapia hiperfraccionada o estándar o más paclitaxel a bajas dosis como sensibilizante según de qué ensayo se trate.

Vinorelbina

La experiencia con vinorelbina, un alcaloide de la vinca, es menor que con paclitaxel. Vokes et al³⁷ han comparado la actividad de la inducción y la concurrencia de vinorelbina, o paclitaxel o gencitabina (más cisplatino) en un estudio auspiciado por el CALGB: las mejores supervivencias y la menor toxicidad se consiguieron con la combinación cisplatino-vinorelbina. El perfil más desfavorable lo presenta la combinación de gencitabina. Viallet et al³⁸ describen los resultados en 39 pacientes sometidos a quimioterapia (vinorelbina y cisplatino) de inducción más radioterapia acelerada y quimioterapia concurrente; la supervivencia mediana es de 12,2 meses (16,6 en pacientes con ≤ 5% de pérdida de peso), 2 pacientes (5%) sufrieron neumonitis grave y 7 esofagitis (18%).

Felip et al³⁹ trataron a 33 pacientes con 3 ciclos de CDDP-VNR más radioterapia secuencial 60 Gy, con

una supervivencia mediana de 13 meses. El 22% de los enfermos sufrió leucopenia de grado 3-4. No hubo toxicidad esofágica grave.

El grupo cooperativo checo⁴⁰ para el cáncer de pulmón informa de una toxicidad muy moderada en su ensayo con 20 pacientes en el que se utiliza CDDP-VNR concurrente a radioterapia: toxicidad hematológica el 26% y esofagitis el 5%.

Otros fármacos

El carboplatino, como agente radiosensibilizante único, no ha demostrado efecto^{25,41,42}. En cuanto a docetaxel, en el South West Oncology Group (SWOG) 9504⁴³, los enfermos con CBPNMC estadio IIb, confirmado por mediastinoscopia, eran incluidos en un estudio fase II, con VP-16 y cisplatino más RT concurrente (60 Gy) y después de 3 ciclos de docetaxel. La supervivencia mediana es de 26 meses, el 53% de los pacientes sobrevive 2 años.

Toxicidad de los tratamientos combinados

La combinación de modalidades terapéuticas incrementa la toxicidad aguda y crónica⁴⁴ y puede ocasionar la pérdida de la ganancia terapéutica por la necesidad de disminuir la intensidad de dosis y de prolongar los tratamientos^{5,7-9} (permitiendo la repoblación clonogénica); si la toxicidad es grave, los enfermos pueden fallecer por iatrogenia, por tanto es esencial analizar el coste terapéutico de los protocolos más agresivos si se quiere aquilatar adecuadamente el valor de los nuevos tratamientos.

En el ensayo publicado por Sause et al¹⁷ se produjeron 6 muertes tóxicas, todas en los brazos experimentales y todas en pacientes de más de 70 años. Furuse et al²¹ informan de una incidencia de toxicidad grave, no hematológica, acorde con los esquemas de tratamiento convencional, pero la toxicidad hematológica de grados 3-4 aumentó de forma sustancial (> 60%). El estudio yugoslavo²² destaca por la incidencia de una toxicidad

grave aceptable y similar en ambos brazos de tratamiento que los autores atribuyen al empleo de bajas dosis de quimioterapia: neumonitis el 5,3%, esofagitis el 6,8% y hematológica el 1,5%. En un estudio del NCCTG⁴⁵ la incidencia de neumonitis, esofagitis y toxicidad hematológica grave aumentó en los pacientes sometidos a tratamientos combinados, el 15%, el 10% y el 69%, respectivamente.

En el ensayo de la RTOG 91-06¹³, en el cual los pacientes recibían radioterapia hiperfraccionada y quimioterapia concomitante con cisplatino y etopósido oral, el riesgo de toxicidad esofágica de grado 3 o mayor era del 53% y la toxicidad tardía pulmonar de grado 3 se presentó en el 18% de los enfermos (el 3% de grado 5). En general, la toxicidad aguda y crónica de los tratamientos combinados es aún mayor en los protocolos de quimioterapia concurrente con o sin radioterapia hiperfraccionada; Byhardt⁴⁶ informa de un 34% de incidencia de esofagitis aguda grave en pacientes tratados con radioterapia hiperfraccionada más quimioterapia concomitante, comparada con una incidencia del 1,3 y el 6% con protocolos más conservadores; la incidencia de toxicidad crónica pulmonar es del 20% en pacientes incluidos en protocolos de quimioterapia concurrente comparada con una tasa del 10% de los tratamientos secuenciales. Sin embargo, como se ha señalado⁴⁴, no se aprecia beneficio en la supervivencia libre de enfermedad o global en estos estudios de la RTOG.

En los estudios iniciales realizados por Lee et al¹⁴ el 100% de los pacientes necesitaron apoyo nutricional agresivo para el tratamiento de la esofagitis; el 39% de los enfermos necesitaron hospitalización por infecciones o esofagitis; el 39% de los enfermos necesitaron hospitalización por infecciones o esofagitis; 5 pacientes sufrieron toxicidad crónica esofágica grave para la que se requirió tratamiento con dilataciones; la toxicidad aguda pulmonar apareció en el 43% de los casos y la tardía en el 29% (aunque a largo plazo ningún superviviente precisó oxigenoterapia crónica por disfunción pulmonar).

La EORTC⁴⁷ encontró una baja incidencia de toxicidad aguda y crónica en los resultados del estudio de fase I/II que investigaba la adición de radioterapia hiperfraccionada conformada a cisplatino concomitante: hematológica grado ≥ 3 , 5%; sin toxicidad grave respiratoria ni esofágica aguda, aunque un 5% de los pacientes experimentaron pérdida de peso grave; toxicidad crónica esofágica, un 5%; toxicidad pulmonar grado 1, un 3%, y grado 2, un 3%.

Se han publicado factores predictivos para el desarrollo de neumonitis en pacientes tratados con protocolos de quimioterapia y radioterapia concomitantes⁴⁸, encontrando que un bajo *performance status*, el sexo femenino y $FEV_1 < 2$ l son factores predictivos, al menos con técnicas estándar de radioterapia.

La incidencia de esofagitis grado 3-4 en los protocolos que emplean paclitaxel concomitante con radioterapia²⁶ es del 26%; en contraste la incidencia de esofagitis grave en los esquemas secuenciales es menor del 5%⁴⁴.

La linfopenia es un efecto secundario característico del uso del paclitaxel en combinación con radioterapia

29,30,34,35 y aparece en el 100% de los casos en tres de los ensayos^{30,34,35}; otras complicaciones específicas son la neumonía intersticial^{34,35} y las infecciones oportunistas (herpes zoster, citomegalovirus [CMV] y *P. carinii*)^{32,34,35}.

El análisis de la supervivencia ajustado a la calidad de vida⁴⁶, en el que el tiempo ganado en supervivencia se reduce en función del tiempo vivido con toxicidad grave, demuestra que las ganancias en la supervivencia observadas con algunos de los regímenes de tratamiento combinado podrían ser anuladas por el tiempo consumido en el tratamiento de la toxicidad. Afortunadamente, parece que existe una curva de aprendizaje de la administración de estos tratamientos más intensivos, así como en el manejo de la toxicidad iatrogénica; en el seno de la RTOG conforme se reclutan más casos en los ensayos, los clínicos son capaces de administrar los tratamientos con menos interrupciones o disminuciones de dosis, mejorando la supervivencia y disminuyendo la toxicidad aguda, pero no la crónica, que aumenta probablemente porque se administran los protocolos a dosis completas⁴⁶.

Sólo un estudio ha evaluado la calidad de vida de los enfermos sometidos a tratamiento combinado comparada con la calidad que aporta el tratamiento estándar²³. Los pacientes tratados con quimioterapia (por tanto, de forma más agresiva) mejoraban su calidad de vida respecto a los tratados con protocolos estándar (conservadores). Otras investigaciones han arrojado resultados similares⁴⁹: tratamientos más agresivos, aunque no sean más *curativos*, pueden ser apreciados por los enfermos como más ventajosos por distintos motivos (p. ej., "más agresivo = más efectivo" o "la amputación de un miembro o la mama elimina el miedo a la recidiva local"). No es adecuado juzgar *a priori* lo que un enfermo piensa y siente acerca del tratamiento que recibe, sus ventajas y el precio que va a pagar, porque está probado que muchas personas están dispuestas a pasar por terapias más agresivas aun a costa de un beneficio pequeño⁴⁹. La medición de la calidad de vida del enfermo debería ser obligatoria cuando se estudian tratamientos sumamente costosos, complejos y tóxicos que aportan beneficios marginales.

Comentarios

El análisis de los ensayos con resultados positivos sugiere que la pauta de recidivas difiere y se relaciona con el método empleado para combinar la quimioterapia con la irradiación torácica. En los estudios en los que se utilizó quimioterapia de inducción^{1,20,50,51}, la mejoría en la supervivencia parece debida a la reducción en las metástasis a distancia; en el estudio multicéntrico fracas⁵¹ (CEBI) la tasa de metástasis a distancia disminuyó desde un 65% hasta un 45% y en el ensayo de la RTOG²⁰ disminuyó la incidencia de metástasis con la quimioterapia de inducción (excepto en el SNC), sobre todo en pacientes con carcinoma escamoso. En dos de los ensayos en los que se administró la quimioterapia concurrente, la supervivencia mejoró a causa de un mayor control locorregional; *a)* en el estudio de la

TABLA V
Resumen de los resultados de los estudios con tratamientos combinados de la RTOG

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Respuestas (completas + parciales)	63%	77% (p = 0,03)	79% (p = 0,003)
Toxicidad aguda grave no hematológica ^a	27%	34%	55% (p = 0,0001)
Toxicidad crónica grave no hematológica ^b total	14%	26% (p = 0,046)	38% (p = 0,003)
Toxicidad pulmonar crónica grave	10%	21% (p = 0,044)	20% (p = 0,018)
Supervivencia global a 3 y 4 años	31 y 15%	35 y 17%	34 y 25%
Supervivencia mediana (meses)	13,6	16,3	15,8
Sin progresión dentro del campo de radioterapia	7%	17%	21%

Grupo I: quimioterapia de inducción más radioterapia estándar, 60 Gy, secuencial; grupo II: quimioterapia de inducción más radioterapia estándar con quimioterapia concurrente; grupo III: quimioterapia concurrente con radioterapia hiperfraccionada, 69,6 Gy.

^aLa toxicidad aguda no hematológica global y esofágica es significativamente más alta en el grupo III pero no hay diferencia en la incidencia de toxicidad pulmonar.

^bLa toxicidad crónica pulmonar es más frecuente en los protocolos concurrentes.

E O R T C ^{3 6}
el control locoregional subió desde un 19% en el brazo control hasta un 30% en el brazo con quimioterapia; *b*) en el estudio de Jeremic²² el control local aumentó del 19 al 42%; sin embargo, el ensayo multicéntrico japonés²¹ no consiguió aumentar el control local en el brazo concurrente aunque la supervivencia fuera mejor. La RTOG⁴⁴ analizó los resultados de los cinco ensayos publicados de este grupo empleando tres estrategias para la combinación de quimioterapia y radioterapia (tabla 5): *a*) grupo I: quimioterapia de inducción más radioterapia estándar (60 Gy) secuencial; *b*) grupo II: quimioterapia de inducción más concurrente con radioterapia estándar, y *c*) grupo III: quimioterapia concurrente con radioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy con fracciones de 1,2 Gy dos veces al día). La supervivencia global a los cuatro años fue similar entre los tres grupos: el 15, el 17 y el 25%; la distribución de las recidivas torácicas (el 38, el 41 y el 35%) o a distancia (el 26, el 28 y el 26%) no varió sustancialmente entre los diferentes protocolos.

El hiperfraccionamiento no ha demostrado superioridad respecto al tratamiento combinado^{13,17,22}, pero cuando se unen quimioterapia sensibilizante y radioterapia hiperfraccionada se mejora la supervivencia libre de enfermedad aunque no la incidencia de metástasis²². La explicación es que mientras la inducción con citostáticos combate la enfermedad diseminada, la quimioterapia sensibilizante (empleada a dosis más bajas que en inducción) actúa como coadyuvante del tratamiento locoregional.

Otro hallazgo de los ensayos con quimioterapia concomitante parece ser que la administración diaria de un citostático sensibilizante es superior³⁶ (en términos de supervivencia) a una administración más espaciada en el tiempo²¹ (p. ej., semanal o quincenal). Estas diferencias no son estadísticamente significativas y aún no se conoce la mejor manera de combinar los citostáticos con la irradiación.

La duración del efecto beneficioso a largo plazo de los tratamientos combinados es dudosa, tanto los meta-análisis referidos como los estudios en fase III llegan a resultados opuestos, probablemente por la escasa cuantía del beneficio obtenido (2 meses en el aumento de la supervivencia global).

El único estudio que investigó la mejor manera de combinar la irradiación con los citostáticos (inducción

frente a concomitante) informó del beneficio de la irradiación concomitante con quimioterapia sobre la quimioterapia de inducción más radioterapia (secuencial) pero se necesitan más estudios para establecer con seguridad los méritos de cada forma de tratamiento.

La aparición de nuevos fármacos para el tratamiento del CBPNM avanzado no ha aportado hasta la fecha mejoría respecto a los resultados obtenidos con los citostáticos clásicos; aunque a primera vista impresionan datos como los de Choy et al²⁶, debe tenerse en cuenta el corto seguimiento, el reducido número de pacientes y finalmente que no hay resultados de estudios en fase III que comparen los esquemas que contienen cisplatino con aquellos basados en paclitaxel; la peculiar toxicidad que aparece con el uso simultáneo de radioterapia y paclitaxel obligará a un escrutinio estrecho de su posible valía.

Puede concluirse que los tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia, para enfermos seleccionados con cáncer de pulmón no microcítico irresecable, aportan una mejoría muy discreta del pronóstico de estos pacientes; probablemente la mejor combinación terapéutica sea la que conjugue la administración diaria de platino con la irradiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M et al. Radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417-423.
2. Enami B. Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 92-97.
3. Scott C et al. Recursive partitioning analysis of 1592 patients on four Radiation Therapy Oncology Group studies in inoperable non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: S59-S74.
4. Werner-Walsik M, Scott C, Cox JD, Sanse WT, Byhardt RW, Asbell S et al. Recursive partitioning analysis of 1999 radiation therapy oncology group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1475-1482.
5. Rotman M, Aziz H, Wasserman TH. En: Pérez CA, Brady LW, editores. Principles and practice of radiation oncology (3.ª ed.). Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997; 705-722.
6. Perez CA, Grisby PW, Chao CKS.. Chemotherapy and irradiation

- in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7 (Supl 2): 45-65.
7. Rosenthal DI, Pistenmaa DA, Glatstein E. A review of neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer: partially shrunken tumors may be both leaner and meaner. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 315-320.
 8. Flower JF, Lindstrom M. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 457-467.
 9. International collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-540.
 10. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-729.
 11. 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 clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
 12. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995; 76: 593-601.
 13. Lee JS, Scott C, Komaki R, Fossella FV, Dundas GS, McDonald S et al. Concurrent chemoradiation therapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-06. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1055-1064.
 14. Lee JS, Komaki R, Fossella FV, Glisson BS, Hong WK, Cox JD. A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: a 5 year follow-up period. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 479-486.
 15. Mirimanoff RO, Moro D, Bolla M, Michel G, Brambilla C, Merimilod B et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy for inoperable stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of two phase II GOTH trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 487-494.
 16. Komaki R, Scott C, Ettinger D, Lee JS, Fossella FV, Curran W et al. Randomized study of chemotherapy/radiation therapy combinations for favorable patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: radiation therapy oncology Group (RTOG) 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 149-155.
 17. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 358-364.
 18. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improve survival in stage III non-small-cell lung cancer: 7-year follow-up of cancer and leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-1215.
 19. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Palmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997; 350: 161-165.
 20. Komaki R, Scott CG, Sanse WT, Johnson DH, Taylor SG, Lee JS et al. Induction cisplatin/vinblastine and irradiation vs irradiation in unresectable squamous lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG4588. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 537-544.
 21. Furuse K, Fuknosia M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
 22. Jeremic B, Shibamoto Y, Acinovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1065-1070.
 23. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gowr NH, Joshi R et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188-3194.
 24. Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ, Baumohl J, Thriaux J, van Cutsen O. A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy of chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. European Lung Cancer Working Party. *Ann Oncol* 1999; 10: 295-303.
 25. Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the cancer and leukemia group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 4-11.
 26. Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel. Carboplatin and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3316-3322.
 27. Wallace A, Choy H. Single-agent paclitaxel and radiation for non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 85-89.
 28. Choy H, LaPorte K, Knill-Selby E, Mohr P, Shyr Y. Esophagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 90-96.
 29. Dowell JE, Sinard R, Yardley DA, Ariles V, Machtay M, Weber RS. Seven-week continuous infusion paclitaxel concurrent with radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung and head and neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 97-101.
 30. Kirkbride P, Kirkbride K, Gelmon K, Eisenhauer E. Paclitaxel and concurrent radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: The Canadian experience. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 102-107.
 31. Langer CJ. Concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 108-116.
 32. Lau D, Ryu J, Gandara D, Morgan R, Dorowshow J, Wilder R. Concurrent twice-weekly paclitaxel and thoracic irradiation for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 117-120.
 33. Rathman J, Leopold KA, Rigas JR. Daily paclitaxel and thoracic radiation therapy for non-small-cell lung cancer: Preliminary results. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 130-135.
 34. Robert F, Childs HA, Spencer SA, Redden DT, Hawkins MM. Phase I/IIa study of concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. analysis of early and late pulmonary morbidity. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl 1): 136-147.
 35. Reckzeh B, Merte H, Pfluger KH, Pfab R, Wolf M, Havemann K. Severe lymphocytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1071-1076.
 36. Schaake-Koning C, van der Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhont J, van Houtte J. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-530.
 37. Vokes EE et al. A randomized phase II study of gemcitabine (GEM) or paclitaxel (TXL) or vinorelbine (VNR) as induction chemotherapy (Ind CT) and concomitant chemotherapy (XRT) for unresectable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). (CALGB study 9431). *Proc ASCO* 1999; 18: A1771.
 38. Viallet J, Brassard MA, Sonhami L, Ayoub J, Del Vecchio P, Kreisman H. A phase I/II trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and vinorelbine followed by accelerated radiotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2562-2569.
 39. Felip E, Del Campo JM, Bodi R, Vera R, Casado S, Rubio D. Cisplatin and vinorelbine followed by radiotherapy in the treatment of stage IIIb non-small-cell lung cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 404-406.
 40. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Krejchich F, Havel L. Vinorelbine plus cisplatin and concurrent radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc ASCO* 1998; 17: A1947.
 41. Groen HJ M, Van der Leest AHW, Snoek WJ, Nossent GD, Oosterhuis B, Nabers H. Phase III study of continuous carboplatin over 6 weeks with radiation vs radiation alone in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) *Proc ASCO* 1999; 18: A1797.
 42. Bishop JF, Ball DL, Smith JG, O'Brien P, Davrs S, Ryan G. A randomised phase III trial of concurrent carboplatin and twice

J. CABRERA RODRÍGUEZ ET AL.- TENDENCIAS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOPULMONAR NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO. TRATAMIENTOS COMBINADOS DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

- daily radiotherapy (RT) in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Proc ASCO* 1998; 17: A1785.
43. Gandara DR, Lavato LC, Albain KS. Pathological stage IIIb non-small-cell lung cancer (NSCLC): Prolonged survival with consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG 9504). 9th World Conference on Lung Cancer; 11-15 de septiembre de 2000; Tokio, Japón. Resumen 302.
44. Byhardt RW, Scott C, Sanse WT, Emami B, Komaki R, Fisher B. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Groups trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 469-478.
45. Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, Marschke RF, Sloan JA, Shaw EG. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1037-1048.
46. Byhardt RW. Toxicities in RTOG combined trials for inoperable non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1999; 13 (Supl 5): 116-120.
47. Uitterhoeve AL, Belderbos JS, Koolen MG, van der Vaart PJ, Rodrigo PT, Benraadt J. Toxicity of high-dose radiotherapy combined with daily cisplatin in non-small-cell lung cancer: results of the EORTC 08912 phase I/II study. *Eur J Cancer* 2000; 36: 592-600.
48. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, McKenna MG, Algazy KM, McKenna WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 89-94.
49. Giesler RB. Assessing the quality of life of patients with cancer. *Curr Probl Cancer* 2000; 24: 53-92.
50. Kubota K, Furnse K, Kawahara M, Kodama N, Yamamoto M, Ogawara M. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1547-1552.
51. Le Chevalier T, Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Laplanche A, Quoix E. Significant effect of adju-