

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Carcinoma no microcítico de pulmón localmente avanzado tratado con quimiorradioterapia en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en 2013 y 2014: Resultados de toxicidad y supervivencia.

Kannemann A¹, Muñiz A¹, Payá G¹, López-Brea M², García A², Arangüena L³, Menéndez JC¹.

1. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
2. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
3. Servicio de Neumología. Hospital de Sierrallana. Torrelavega.

Palabras clave:

Carcinoma no microcítico de pulmón, Quimiorradioterapia concomitante, Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Toxicidad.

Keywords:

Non small cell lung carcinoma, Concomitant chemoradiotherapy, Overall survival, Disease free survival, Toxicity.

Resumen:

El carcinoma no microcítico de pulmón es una neoplasia de alta incidencia y mortalidad en el mundo y en nuestro entorno. En pacientes con estadio localmente avanzado al diagnóstico, el tratamiento consiste en quimiorradioterapia concomitante con intención radical. Analizamos para el presente trabajo de manera retrospectiva a los 66 pacientes con este diagnóstico que recibieron quimiorradioterapia concomitante o radioterapia exclusiva en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante los años 2013 y 2014. Observamos una baja incidencia de toxicidad aguda y crónica. Tras un seguimiento mediano de 17 meses (rango tres a 41 meses) reportamos una supervivencia global al año de 53-64% y a los dos años de 35-37%, y una supervivencia media de 16.5 - 19.4 meses. En comparación con datos de supervivencia de estudios internacionales nuestros resultados son equiparables.

Abstract:

Non small cell lung carcinoma is a neoplasm of high incidence and mortality both worldwide and in our region. In patients with locally advanced stage at diagnosis, treatment consists of concomitant chemoradiotherapy with curative intention. We retrospectively analyzed the 66 patients with this diagnosis who received concomitant chemoradiotherapy or radiotherapy alone at the University Hospital of Marqués de Valdecilla in the years 2013 and 2014. We observed a low incidence of acute and chronic toxicity. After a median follow-up of 17 months (range three to 41 months) we report overall survival of 53-64% at one year and 35-37% at two years, and median survival of 16.5 - 19.4 months. In comparison with survival data from international studies our results are equivalent.

Correspondencia: akannemann@humv.es

Introducción

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias con mayor incidencia y mortalidad en el mundo, tanto en hombres como en mujeres. En el año 2012 y a nivel mundial, de todos los pacientes nuevos diagnosticados de una neoplasia sólida, un 12.9% lo fueron de cáncer de pulmón, y de todas las muertes por cáncer un 19.4% aproximadamente se debieron a esta localización¹.

Según datos de la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer) en el año 2015 se diagnosticaron más de 23.000 casos de cáncer de pulmón en hombres y más de 5.000 en mujeres (relación 4,5:1). En España es el segundo cáncer más frecuente en hombres, mientras que en mujeres se sitúa en cuarto lugar. Ocupa el primer puesto en mortalidad por cáncer en hombres y el tercer puesto en mujeres detrás del cáncer de mama y del colorectal².

En el cáncer de pulmón se distinguen dos grandes grupos histológicos: Carcinomas microcíticos (15 – 20%) y carcinomas no microcíticos (80 – 85%). En este último grupo se incluyen adenocarcinomas, carcinomas escamosos y carcinomas de célula grande³. La clasificación histológica es de gran importancia ya que tiene implicaciones significativas para el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

En los carcinomas de pulmón no microcíticos, la cirugía es el tratamiento de elección. Sin embargo, al diagnóstico solamente un 16% de los pacientes presentan una enfermedad localizada y potencialmente resecable, mientras que un 22% padecerán una enfermedad localmente avanzada irresecable, y más de la mitad una enfermedad metastásica al debut.

La supervivencia global a cinco años del cáncer de pulmón no microcítico es de 54.8%, 27.4% y 4.2% en enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica, respectivamente^{4,5}. La supervivencia global a cinco años para cualquier estadio es de 18.2%⁶.

En los casos de carcinoma no microcítico que se diagnostican en estadio localmente avanzado, el tratamiento indicado es la quimiorradioterapia concomitante con intención radical o curativa^{4,5}. Nuestra revisión incluye este grupo de pacientes.

Materiales y Métodos

Analizamos de manera retrospectiva una serie de 66 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) con radioterapia externa conformada en tres dimensiones con intención radical asociada o no a diferentes esquemas de quimioterapia, durante los años 2013 y 2014.

Todos los pacientes tenían confirmación histológica y habían sido estadiados mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET scan).

Durante el tratamiento con radioterapia se realizó una evaluación clínica de forma semanal, para valorar toxicidades agudas. En los pacientes que recibieron quimioterapia concomitante además se realizaron controles analíticos bajo criterio del Oncólogo médico responsable.

La respuesta al tratamiento fue evaluada por Tomografía Computerizada (TC) o PET, dado que ambos métodos de seguimiento son igual de válidos⁷.

En este estudio retrospectivo analizamos tras una mediana de seguimiento de 17 meses (rango de tres a 41 meses), como objetivo primario la supervivencia global, desde el inicio de la radioterapia hasta la

muerte por cualquier causa. Como objetivo secundario estudiamos la supervivencia libre de enfermedad, desde el inicio de la radioterapia hasta un primer evento, ya sea recaída local, regional o a distancia o muerte por cualquier causa.

Características basales de los pacientes y tratamientos recibidos

Examinamos un total de 66 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, de los cuales 32 pacientes al diagnóstico se encontraban en estadio IIIA (48%) y 34 pacientes en estadio IIIB (52%).

De los 32 pacientes en estadio IIIA, con edades comprendidas entre 52 y 86 años, la mediana de edad era de 68 años. De ellos, 27 (84%) eran hombres y cinco (16%) mujeres. Su índice de Karnofsky oscilaba entre 60 y 90, moda 90, teniendo el 81% de ellos un índice mayor o igual a 80. De este grupo, 22 pacientes (69%) tenían diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide, nueve pacientes (28%) adenocarcinoma y un paciente (3%) carcinoma no microcítico no especificado.

La dosis administrada al grupo de pacientes con estadio IIIA variaba entre 67,2 y 74,8 Gy con un fraccionamiento de 2 a 2.2 Gy/fracción.

Fueron tratados con quimioterapia concomitante 19 pacientes (59%), otros cinco pacientes (16%) recibieron quimioterapia neoadyuvante, de los cuales cuatro (13%), posteriormente continuaron con quimioterapia concomitante. En ocho pacientes (25%) no se indicó ningún tipo de quimioterapia.

De los 34 pacientes en estadio IIIB, con edades entre los 47 y los 84 años, la mediana de edad era de 63 años. De ellos, 28 (82%) eran varones y seis (18%) mujeres. Su índice de Karnofsky oscilaba entre 60 y 90, moda 90, teniendo el 91% de los pacientes un índice mayor o igual a 80. De este grupo, 14 pacientes (41%) tenían diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide, 12 pacientes (35%) adenocarcinoma y ocho pacientes (24%) tuvieron otra histología no microcítica no especificada.

La dosis administrada a los pacientes con estadio IIIB variaba entre 60 y 74 Gy con un fraccionamiento de 2 a 2.2 Gy/fracción, aunque sólo cuatro pacientes recibieron menos de 70 Gy.

Recibieron quimioterapia concomitante 28 pacientes (82%), otros dos (6%) recibieron quimioterapia neoadyuvante y concomitante. No recibieron ningún tipo de quimioterapia cuatro pacientes (12%).

Todos estos datos se encuentran en forma resumida en la tabla 1.

	Estadio IIIA	Estadio IIIB
Total	32 (48%)	34 (52%)
Edad		
mediana (años)	68	63
rango (años)	52 - 86	47 - 84
Sexo		
Hombres	27 (84%)	28 (82%)
Mujeres	5 (16%)	6 (18%)
Índice de Karnofsky (IK)		
moda	90	90
rango	60 - 90	60 - 90
IK ≥ 80	81%	91%
Histología		
Ca epidermoide	22 (69%)	14 (41%)
Adenocarcinoma	9 (28%)	12 (35%)
Ca no microcítico no especificado	1 (3%)	8 (24%)
Dosis		
Dosis total rango (Gy)	67.2 - 74.8	60 - 74
Fraccionamiento rango(Gy/fracción)	2 - 2.2	2 - 2.2
Quimioterapia		
solo concomitante	19 (59%)	28 (82%)
neoadyuvante y concomitante	4 (13%)	2 (6%)
solo neoadyuvante	1 (3%)	0 (0%)
ninguna	8 (25%)	4 (12%)

Tabla 1. Características basales de los pacientes y tratamientos recibidos

Toxicidad aguda	Estadio IIIA	Estadio IIIB
Ninguna toxicidad aguda	18 (56%)	19 (56%)
Disfagia		
G1	4	6
G2	2	2
Esofagitis		
G1	0	1
G2	3	0
G3	0	2
Astenia		
G1	2	1
G2	1	1
Disnea	G3	1
Insuficiencia cardiaca	1	0
Neutropenia	1	1
Fiebre	0	1
Tos	0	1
Empiema-fístula	0	1

Tabla 2. Toxicidad aguda (En números absolutos. Un paciente puede tener más de una toxicidad)

Re sultados

Toxicidad aguda

Observamos una baja incidencia de toxicidad aguda asociada al tratamiento. En ambos estadios un 56% de los pacientes no presentaron toxicidad aguda.

Las toxicidades agudas observadas más frecuentemente eran disfagia, esofagitis y astenia. Además, se vieron casos aislados de disnea, insuficiencia cardíaca, neutropenia, fiebre, tos, y un paciente que desarrolló un empiema y una fístula durante el tratamiento. Estos datos se recogen en la tabla 2.

Hay tres pacientes que fallecieron prematuramente, entre los tres y cuatro meses desde el inicio de la

radioterapia. Dos de estas muertes se atribuyeron a progresión de la enfermedad durante el tratamiento y una muerte se achacó a toxicidad aguda, aunque al no haberse realizado autopsia clínica, no hay forma de establecer la causa de muerte de forma definitiva. Por este motivo el caso de presumible toxicidad grado 5 no se encuentra recogido en la tabla.

Respuesta radiológica

Después de los tratamientos administrados se realizaron pruebas de imagen, ya sea TC torácico o PET-TC para valorar la respuesta radiológica, distinguiéndose respuestas completas, parciales, enfermedad estable o progresión durante el tratamiento, según criterios RECIST. La tabla 3 y las figuras 1 y 2 recogen los resultados en cuanto a respuesta radiológica.

Respuesta radiológica	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Total
Respuesta completa (RC)	16 (51%)	13 (38%)	29 (44%)
Respuesta parcial (RP)	11 (34%)	16 (47%)	27 (41%)
Estabilidad	3 (9%)	0 (0%)	3 (4%)
Progresión	2 (6%)	5 (15%)	7 (11%)

Tabla 3. Respuesta radiológica

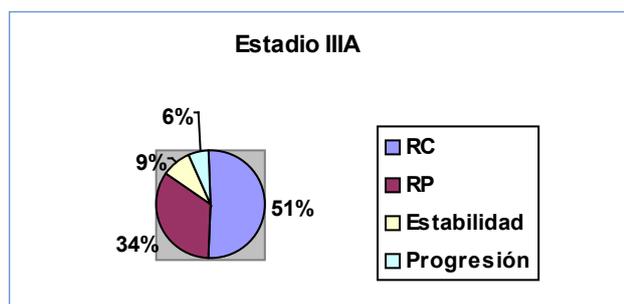


Fig. 1 Respuesta radiológica en estadio IIIA

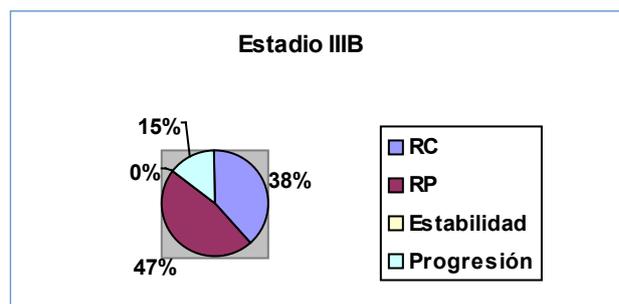


Fig. 2 Respuesta radiológica en estadio IIIB

Patrones de recidiva del primer evento

Tras un seguimiento mediano de 17 meses (rango de tres a 41 meses) analizamos los patrones de recidiva del primer evento observado en ambos grupos de pacientes.

En el grupo de los 32 pacientes con estadio IIIA al diagnóstico observamos los siguientes primeros eventos: 13 pacientes (40.6%) presentaron recidivas locoregionales, mientras que en 12 pacientes (37.5%) el primer evento fue el de metástasis a distancia. En dos pacientes (6.3%) el primer evento era la muerte (sin diagnóstico previo de recidiva a ningún nivel, ni autopsia clínica).

En el momento de la última revisión identificamos a cinco pacientes (15.6%) que permanecen vivos y sin recidivas hasta la fecha. Hay además seis pacientes (18.7%) vivos pero con recidivas a diferentes nive-

les, hablando por lo tanto de un total de 11 pacientes vivos en este grupo, mientras que 21 pacientes (65.6%) han fallecido, la gran mayoría de ellos con recidivas diagnosticadas previamente.

Los datos correspondientes al grupo de los 34 pacientes con estadio IIIB al diagnóstico son los siguientes: Se vieron recidivas locoregionales como primer evento en 15 pacientes (44.1%), 11 pacientes (32.4%) presentaron metástasis a distancia y en dos pacientes (5.8%) el primer evento era la muerte.

Permanecen vivos 10 pacientes, de estos, hay seis (17.6%) que están vivos y sin recidiva hasta la fecha, mientras que cuatro pacientes (11.7%) viven con recidivas diagnosticadas y 24 pacientes (70.5%) han fallecido.

Estos datos se recogen en las tablas 4 y 5.

Primer evento	Estadio IIIA		Estadio IIIB		Total	
Recidiva locoregional	13	40.6%	15	44.1%	28	42.4%
Recidiva a distancia	12	37.5%	11	32.4%	23	34.8%
Muerte	2	6.3%	2	5.8%	4	6.0%
Ninguno	5	15.6%	6	17.6%	11	16.7%

Tabla 4. Primer evento observado

	Estadio IIIA		Estadio IIIB		Total	
Muertos	21	65.6%	24	70.5%	45	68.2%
Vivos con recidiva	6	18.7%	4	11.7%	10	15.1%
Vivos sin recidiva	5	15.6%	6	17.6%	11	16.7%

Tabla 5. Status quo de los pacientes

Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

Tras una mediana de seguimiento de 17 meses (rango de tres a 41 meses) desde el inicio de la radioterapia, obtenemos una supervivencia media de nuestros pacientes de 16.5 meses en el estadio IIIA y de 19.4 meses en el estadio IIIB.

La supervivencia global es de 23% y 27% en los estadios IIIA y IIIB respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad es de 8% y 17% en estos dos grupos.

La supervivencia global a los doce, 24 y 36 meses en pacientes en estadio IIIA es de 53%, 35% y 23% respectivamente, estas cifras en estadio IIIB corresponden a 64%, 37% y 27%. La supervivencia libre de enfermedad en este rango de tiempo es de 40%, 17% y 8% en estadio IIIA y de 44%, 17% y 17% en estadio IIIB.

Estos datos se pueden verificar en las curvas de supervivencia de Kaplan Meier contenidas en las figuras 3 a 6.

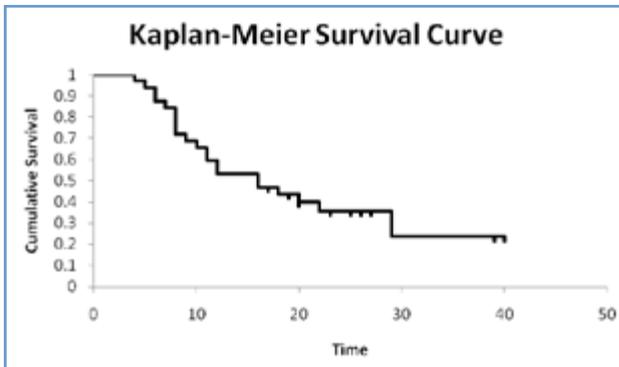


Fig. 3 Curva de supervivencia global en estadio IIIA (en meses)

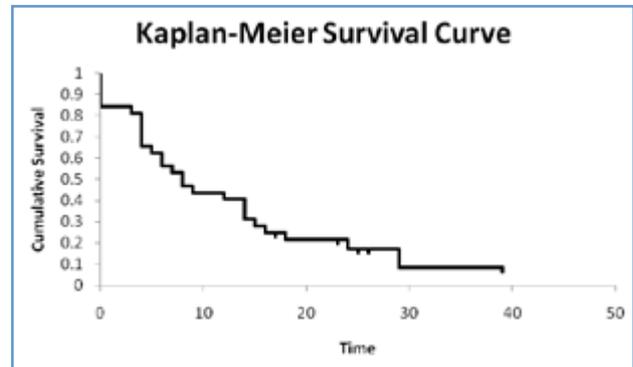


Fig. 5 Curva de supervivencia global en estadio IIIB (en meses)

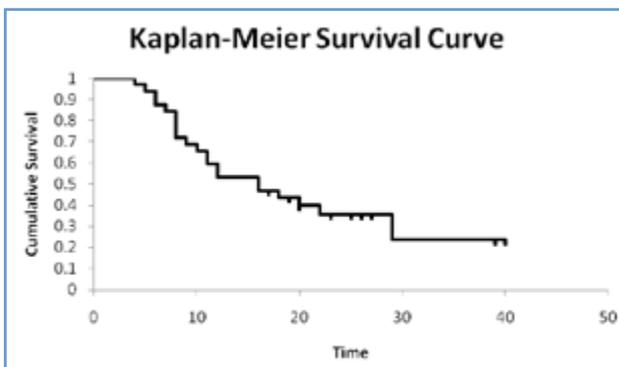


Fig. 4 Curva de supervivencia libre de enfermedad en estadio IIIA (en meses)

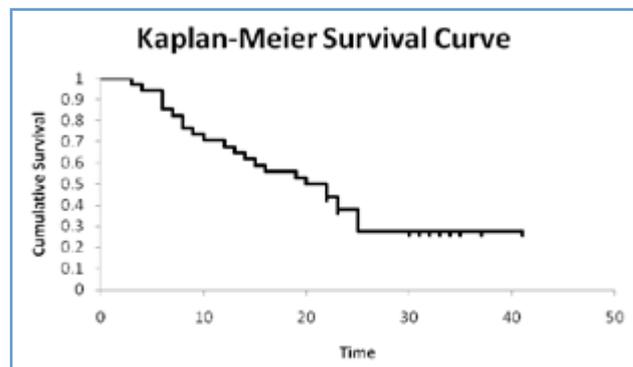


Fig. 6 Curva de supervivencia libre de enfermedad en estadio IIIB (en meses)

Discusión y Conclusiones

Se trata de un estudio retrospectivo de una serie heterogénea de 66 pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón, estadios IIIA y IIIB al diagnóstico, tratados con distintas combinaciones de quimioterapia y radioterapia con intención radical. En nuestra serie, más de un 70% de los pacientes han recibido quimioradioterapia concomitante, mientras que un 18% de ellos han sido tratados únicamente con radioterapia. El tratamiento con radioterapia exclusiva en estos estadios obtiene unos resultados muy pobres con una supervivencia a los 5 años de entre el 5 y el 10%⁸.

La asociación de quimioterapia bajo diferentes esquemas y secuencias, ya sea neoadyuvante, neoadyuvante y concomitante o solo concomitante, ha conseguido aumentar la supervivencia tanto global como libre de enfermedad, aunque a costa de un aumento moderado de la toxicidad aguda en forma de esofagitis y neumonitis. Se ha visto que la quimioradioterapia concomitante obtiene mejores resultados que la secuencial, con un beneficio absoluto en supervivencia de 5.7% a los tres años y 4.5% a los cinco años¹³. Por este motivo hoy en día se considera el tratamiento estándar en estadios localmente avanzados⁹. Con este tratamiento se alcanza una supervivencia global que va del 14 al 43% a los dos años y de 14% a los cinco años^{10,11,12}.

A pesar de este incremento en la supervivencia el porcentaje de fallos tanto locoregionales como sistémicos todavía es muy alto.

Los resultados de la quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía son comparables a los de la quimioradioterapia, a pesar de que los pacientes seleccionados para cirugía suponen un subgrupo de mejor pronóstico.

Los tratamientos recibidos en esta serie de pacientes han sido relativamente heterogéneos. No existe un consenso en la comunidad de radioterapeutas acerca de la dosis total y el fraccionamiento idóneo para tratar el carcinoma no microcítico de pulmón en estadio localmente avanzado. Existen diversos estudios en fase I y II que sugieren un mejor control locoregional con una escalada de dosis de hasta 70 Gy o más, aunque el estudio aleatorizado de fase III RTOG 0617, que comparó 60 Gy con 74 Gy, con quimioterapia concomitante y adyuvante, presentó resultados paradójicamente peores en el brazo de dosis altas¹⁴.

Esto no nos debe llevar al abandono de la escalada de dosis, sino a controlar y respetar de manera más estricta la dosis permitida en pulmón sano y en corazón en futuros estudios (pues uno de los aspectos

analizados en RTOG 0617 era la dosis en corazón y resultó ser más elevada en los pacientes tratados con dosis de 74 Gy). Además debemos incrementar el uso de la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y de otras técnicas y tratamientos (imagen guiada, planificación 4D, protones, estereotáxica, terapias dirigidas, inmunoterapia, etc.) para lograr un mejor control tanto locoregional como a distancia¹⁵.

Nuestros pacientes han recibido entre 60 y 74.8 Gy con un fraccionamiento de 2 a 2.2 Gy/día. Debido al pequeño número de pacientes incluidos en esta serie, no hemos estratificado a los pacientes según la dosis recibida. Pensamos que de una serie retrospectiva tan pequeña no se pueden sacar conclusiones en cuanto a dosis total y fraccionamiento.

Tampoco hemos analizado a los pacientes según el esquema de quimioterapia recibida y la secuencia, por el mismo motivo.

Hemos observado una muy baja incidencia de toxicidad aguda en nuestros pacientes. Un 56% de los pacientes no refirieron toxicidad aguda alguna. Las toxicidades agudas observadas con más frecuencia han sido disfagia, esofagitis y astenia. Como hemos mencionado previamente, hubo tres pacientes que fallecieron entre los tres y cuatro meses desde el inicio de la radioterapia. Dos de estas muertes se atribuyeron a progresión y una a toxicidad, pero a falta de autopsias clínicas, es imposible definir la causa de muerte.

En cuanto a toxicidad crónica, la incidencia también es muy baja desde el punto de vista clínico. El seguimiento que realizamos en la consulta de radioterapia está centrado en una anamnesis dirigida a problemas respiratorios y cardíacos, y un examen físico cardiopulmonar, porque el factor más importante nos parece ser la disnea subjetiva experimentada por el paciente en comparación con su disnea basal (antes del tratamiento), y el grado en el que esta disnea limita las actividades habituales diarias de los pacientes. No realizamos un seguimiento con pruebas complementarias, como podrían ser por ejemplo pruebas de función respiratoria, gammagrafía de perfusión pulmonar, ecocardiografías u otras pruebas, comparando los resultados de estas con un estudio basal, por lo tanto es difícil sacar conclusiones objetivas acerca de la toxicidad crónica en nuestros pacientes. En este sentido además se deben mencionar los cuatro pacientes (6% del total) cuyo primer evento fue la muerte, sin diagnóstico previo de recidiva en ningún nivel. Como en estos pacientes tampoco se realizó autopsia clínica, no sabemos si alguna de estas muertes podría ser atribuida a toxicidad crónica.

Observando el patrón de recidivas, queremos destacar que en un 42% de los pacientes el primer evento

ha sido una recidiva locoregional, en cuyo caso pueden todavía existir posibilidades de un tratamiento de rescate, mientras que en un 35% aproximadamente el primer evento ha sido en forma de metástasis a distancia.

La supervivencia global de 53-64% al año, y de 35-37% a los dos años nos coloca en el rango alto de supervivencia en comparación con estudios internacionales. Nuestros datos de supervivencia media de 16.5 y 19.4 meses en estadios IIIA y IIIB respectivamente, también se comparan de manera favorable con los valores de estudios internacionales (13 a 17 meses)¹².

Nuestro objetivo en estos pacientes es actualizar y mejorar los tratamientos para conseguir una mejoría en el control locoregional y a distancia, sin por ello incrementar la toxicidad aguda y crónica. Recalamos que nuestro principal problema en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón en estadio localmente avanzado no es la toxicidad, sino los fallos tanto locoregionales como a distancia.

Bibliografía

1. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/Databases/larc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012> [Último acceso marzo de 2016].
2. Sociedad Española de Oncología médica (SEOM): Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2014.
3. D'Addario G, Fruh M, Reck M, et al. Metastatic non small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;21(5S):116-119.
4. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): non-small cell lung cancer, version 3.2015. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Último acceso marzo de 2016].
5. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013;143:e314S-340S.
6. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:252-271.
7. Gilbert, JA. Overuse of PET to monitor lung or oesophageal cancers. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):e138.
8. Cox J, Azaria N, Byhardt R, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 to 79.2 Gy: possible survival benefits with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol.* 1990;8(9):1543-1555.
9. Friess CG, Balkadi M, Harvey WH. Simultaneous cisplatin and etoposide with radiation therapy in loco-regional non-small cell lung cancer. En: Grall RJ, Einhorn LH, eds. *Small Cell Lung Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer.* London, England: Royal Society of Medicine Services Limited; 1989:121-126.
10. Trovò MG, Zanelli GD, Minatel E, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(3):573-574.
11. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. 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(4):1065-1070.
12. Ramnath N, Dilling T, Harris L, et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013;143(5S):e314S-340S.
13. Auferin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol.* 2006;17(3):473-483.
14. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-199.
15. Faivre-Finn C. Dose escalation in lung cancer: have we gone full circle? *Lancet Oncol.* 2015;16(2):126-127.