

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REV MED UNIV NAVARRA/VOL 51, Nº 4, 2007, 13-33

Radioterapia combinada con quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón

M. Moreno-Jiménez, J. Aristu*Servicio de Radioterapia. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

Correspondencia:

M. Moreno-Jiménez

Departamento de Oncología, Servicio de Radioterapia

Clínica Universitaria de Navarra

Pío XII, 36

31008 Pamplona, Navarra

Tel.: +34 948 25 54 00 - Fax: +34 948 25 55 00

(mmorenoji@unav.es)

Resumen

El empleo conjunto de radioterapia y quimioterapia en el cáncer de pulmón no metastásico (microcítico y no microcítico) permite combinar los beneficios de la radioterapia en términos de control local con aquellos conseguidos por la quimioterapia erradicando la enfermedad micrometastásica. Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la radioterapia radical combinada con quimioterapia mejora la supervivencia de estos pacientes, a expensas de un incremento de la toxicidad. El desarrollo tecnológico y los avances en programas informáticos han posibilitado la introducción de nuevos aceleradores lineales comunicados con sofisticados sistemas de planificación tridimensional que permiten administrar dosis mayores de irradiación al volumen tumoral diana y menores dosis de irradiación sobre estructuras sanas (pulmón, corazón, esófago y médula espinal). El resultado final es un incremento del índice terapéutico debido a un probable beneficio en el control local y una disminución de los efectos adversos de la irradiación. El volumen de irradiación, la dosis total a administrar, el fraccionamiento de la dosis, el tipo de esquema de combinación de la radioterapia con la quimioterapia, así como la influencia en la supervivencia de la irradiación cerebral profiláctica en el caso del cáncer microcítico de pulmón son temas de discusión en la actualidad.

Palabras clave: Carcinoma no microcítico de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, quimioterapia, quimiorradioterapia, radioterapia conformada tridimensional, tratamiento combinado.

Summary

The combination of radiotherapy and chemotherapy in lung cancer (locally advanced non-small and small cell) may offer the benefits of radiotherapy in terms of local control and those of chemotherapy in terms of reducing metastatic dissemination of the disease. Several randomized studies have showed that radical radiotherapy combined with chemotherapy improves the survival of these patients at the expense of an increase in toxicity. The technological development and the improvements in software have allowed the introduction of new linear accelerators and a three-dimensional planning system with the intention of delivering higher irradiation doses in the tumor target, and minimizing the dose in adjacent normal tissues (lung, heart, esophagus and spinal cord). The volume of irradiation, the total dose, the fractionation, the schedule for the combination of radiotherapy and chemotherapy, as well as the influence of the prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer are points for discussion at the moment.

Key words: Unresectable non-small cell lung cancer, oat-cell lung cancer, 3D-conformal radiotherapy, chemoradiotherapy, combined modality, chemotherapy.

A. CÁNCER NO MICROCÍTICO PULMONAR (CNMP)

1. Introducción

En el cáncer no microcítico pulmonar (CNMP) inoperable o irsecable, la irradiación externa ha sido considerada tradicionalmente el tratamiento convencional a pesar de los pobres resultados obtenidos en supervivencia a largo plazo.

La relación entre la dosis de radioterapia y el control local ha sido evaluada en varios estudios consecutivos del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) que compararon 40 Gy discontinuos (20 Gy, descanso y 20 Gy), 40 Gy, 50 Gy y 60 Gy de forma continua¹⁻³. Ante la superioridad obtenida en la tasa de respuestas y en el control local en el grupo de pacientes tratados con 60 Gy, se estableció que la dosis estándar de radioterapia convencional (RTc) en CNMP era 60 Gy en 6 semanas, 2 Gy por fracción, 5 días por semana.

La supervivencia a largo plazo observada en estudios fase III diseñados por grupos cooperativos que utilizan RTc se sitúa entorno al 5%⁴⁻⁷.

Durante muchos años, fue escaso el interés en modificar esta recomendación de tratamiento estándar, asumiéndose que el control local de la enfermedad conseguido era aceptable, y que los pobres resultados en supervivencia a largo plazo eran un reflejo de la presencia de enfermedad metastásica sistémica frente a la cual la quimioterapia era inefectiva. Ambas premisas, obtención de un control local aceptable e ineficacia de la quimioterapia, no se admiten como válidas en la actualidad.

Los beneficios potenciales, que se podrían conseguir incrementando la dosis total de irradiación por encima de 60 Gy utilizando fraccionamientos y técnicas convencionales, son cuestionados por la posible toxicidad severa derivada de la irradiación de órganos normales intratorácicos limitantes de dosis como son el parénquima pulmonar, médula espinal, corazón y esófago. Por otra parte, es bien conocido en radiobiología clínica que dosis totales acumulativas entorno a los 60 Gy son insuficientes para esterilizar definitivamente tumores sólidos humanos localmente avanzados.

2. Tratamiento del CNMP en estadio III con radioterapia y quimioterapia combinadas

Entre las diversas estrategias dirigidas hacia la mejora de la efectividad de la radioterapia sin aumentar en exceso la toxicidad tanto aguda como tardía, se encuentra el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia. Se han diseñado protocolos de quimioterapia sistémica con secuencia de administración antes de la irradiación (quimioterapia de inducción o neoadyuvante) o a la vez que la irradiación (quimioterapia simultánea o concomitante). Las dos formas de administrar la quimioterapia persiguen dos objetivos diferentes: el exclusivamente citotóxico para tratar micrometástasis y reducir el volumen del tumor primario en la quimioterapia de inducción; y el radiomodulador (sensibilizador y/o potenciador) en la quimioterapia concomitante.

2.1. Quimioterapia de inducción (secuencial) seguida de radioterapia convencional

Durante los años noventa, a raíz de la publicación de los resultados de una serie de estudios que comparaban la administración de radioterapia convencional exclusiva con la adición de quimioterapia previa a la irradiación, la forma más frecuente de combinar quimioterapia y radioterapia ha sido la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia convencional (QT + RTc).

Los primeros resultados más consistentes fueron los publicados por el CALGB en 1990 en un estudio aleatorizado que comparó el abordaje combinado secuencial frente a RTc en CNMP estadio III. El estudio CALGB 8433 incluyó 155 pacientes con enfermedad en estadio IIIA/B. Los pacientes requerían un buen estado general y menos del 5% de pérdida de peso. La quimioterapia de inducción consistió en cisplatino 100 mg/m² los días 1 y 29, y vinblastina 5 mg/m² los días 1, 8, 15, 22 y 29. La RTc (60 Gy, 2 Gy por fracción, 5 días por semana en 6 semanas) se inició en el día 50 en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia de inducción e inmediatamente en el grupo tratado con RTc. Se demostró un incremento significativo en supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia de inducción frente a los tratados únicamente con RTc (23% a 3

años respecto a 11%, $p < 0.05$). Hubo un incremento de 4 meses en la mediana de supervivencia significativo desde el punto de vista estadístico, y se duplicó el número de supervivientes respecto al tratamiento con RTc⁴.

La actualización de los resultados con un seguimiento de 7 años fue publicada en 1996 confirmándose una mediana de supervivencia de 13,7 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción frente a 9,6 meses de los pacientes tratados con RTc ($p = 0,012$). El porcentaje de pacientes vivos a 2 y 5 años fue 26% y 17%, respectivamente en el grupo de QT + RTc, comparado con 13% y 6%, respectivamente en el grupo de RTc. La toxicidad fue mayor en el grupo de quimioterapia de inducción, pero no hubo muertes en relación con el tratamiento. La frecuencia de esofagitis severa y neumonitis fue del 1%, similar en ambos grupos⁵.

La eficacia del régimen de quimioterapia de inducción descrito previamente fue comparada con RTc y radioterapia hiperfraccionada (RTHF, 69,6 Gy) en un estudio multicéntrico del RTOG diseñado para confirmar los resultados del CALGB. De la misma manera que en el estudio del CALGB, los 452 pacientes incluidos fueron seleccionados por su buen estado general y mínima pérdida de peso en el momento del diagnóstico. La toxicidad observada fue aceptable y la mediana de supervivencia fue 11,4 meses, 12,3 meses y 13,8 meses para RTc, RThf y QT + RTc, respectivamente. El análisis de supervivencia a 1 año demostró que el grupo tratado con quimioterapia de inducción y RTc tuvo una supervivencia significativamente mayor que los otros dos grupos (60%, 46% y 51%, respectivamente)⁸.

Los resultados iniciales se interpretaron con cautela a la espera de obtener resultados con mayor seguimiento que fueron publicados en los años 1997 y 2000. La supervivencia a 2 y 5 años fue 21% y 5% respectivamente para RTc, 24% y 6% respectivamente para RTHF, y 32% y 8% para QT + RTc, respectivamente. Como en el estudio del CALGB, la supervivencia más favorable se obtuvo en el grupo tratado con quimioterapia de inducción ($p = 0,04$), pero sin diferencias a largo plazo con el grupo tratado con RThf (8% respecto a 6%). La recurrencia de la enfermedad dentro del volumen de irradiación fue similar en los tres grupos, situándose alrededor del 53%⁹⁻¹¹.

En 1994 se actualizaron los resultados de un estudio aleatorizado francés en pacientes inoperables comparando quimioterapia de inducción seguida de radioterapia convencional y quimioterapia (QT+RTc+QT) frente a RTc. El esquema quimioterápico consistió en tres ciclos de VCPC (vindesina, lomustine, cisplatino y ciclofosfamida) antes y después de la RTc. La mediana de supervivencia fue 10 meses en el grupo de RTc y 12 meses en el grupo de quimioterapia de inducción. La supervivencia a 2 y 5 años en el grupo RTc fue 14% y 3%, respectivamente, y en los pacientes tratados con QT+RTc+QT 21% y 6%, respectivamente ($p = 0,02$). Aunque en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción la progresión sistémica fue significativamente menor ($p = 0,001$), y la supervivencia se incrementó, la recidiva local a los 5 años fue objetivada en el 92% de los pacientes en ambos grupos. Los autores de este estudio concluyeron que el aumento del control local es esencial para impulsar el discreto beneficio en supervivencia conseguido con la quimioterapia de inducción¹²⁻¹⁴.

En la Tabla 1 se presentan conjuntamente los resultados en supervivencia de estos tres estudios aleatorizados.

Tabla 1. Estudios aleatorizados con quimioterapia de inducción seguido de radioterapia en CNMP irresecable

Estudio	Nº pacientes	Tratamiento	Mediana supervivencia	% Supervivencia		P
			(meses)	2 años	5 años	
CALGB ^{4, 5}	155	PVb + RTc	13,7	26	17	0,012
		RTc	9,6	13	6	
RTOG/ECOG ⁸⁻¹¹	452	PVb + RTc	13,2	32	8	0,04 ^a
		RTc	11,4	21	5	
		RThf	12	24	6	
Gustave-Roussy ^{12, 14}	353	VCPC + RTc	12	21	6	0,02
		+ VCPC				
		RTc	10	14	3	

PVb = cisplatino (100 mg/m² días 1 y 29) y vinblastina (5 mg/m² días 1, 8, 15, 22 y 29); VCPC = 3 ciclos mensuales de vindesina (1,5 mg/m² días 1 y 2), CCNU (lomustine; 50 mg/m² día 2), cisplatino (100 mg/m² día) y ciclofosfamida (200 mg/m² días 2 y 4); RTc: Radioterapia convencional; RThf: radioterapia hiperfraccionada; ^a RTc respecto a PVb + RTc

Aunque existen estudios aleatorizados que no muestran beneficio en supervivencia con abordajes de tratamiento combinado, se considera que éstos carecen de suficiente poder estadístico por el pequeño número de pacientes incluidos, y/o utilizan regímenes o dosis de quimioterapia subóptimas¹⁵⁻¹⁸.

Existen al menos tres meta-análisis que valoran el papel de la quimioterapia de inducción¹⁹⁻²¹. El *Non-small Cell Lung Cancer Cooperative Group* (NSCLCCG) ha revisado 22 estudios aleatorizados y ha actualizado el seguimiento en 3.033 pacientes, con la intención de evaluar el papel de la quimioterapia combinada con el tratamiento radioterápico definitivo. De todos los estudios, 11 (1780 pacientes) utilizaron quimioterapia con cisplatino administrado de forma secuencial, mientras que otros estudios más antiguos utilizaron tratamiento con agentes alquilantes o antraciclinas. Los resultados demostraron un beneficio global significativo en supervivencia para el tratamiento con quimioterapia. Los estudios con cisplatino fueron los que identificaron mayor beneficio con un 13% de reducción en el riesgo de muerte y un beneficio absoluto del 4% a 5 años¹⁹. Los otros dos meta-análisis encontraron beneficios similares a favor del tratamiento con cisplatino. En el estudio de Pritchard se concluyó que la incorporación de quimioterapia al tratamiento con radioterapia mejora la mediana de supervivencia en 2 meses^{20,21}.

En definitiva, los resultados más favorables se alcanzan con esquemas terapéuticos que combinan la radioterapia y la quimioterapia incluyendo cisplatino, si bien, a largo plazo, el beneficio observado en supervivencia es discreto.

2.2. Quimioterapia y radioterapia convencional simultáneas

Las evidencias de que la quimioterapia de inducción y RTc aumentan el control local de la enfermedad han sido cuestionadas, motivo por el cual se ha considerado la alternativa de combinar quimioterapia y RTc simultáneamente (QT/RT). La administración concomitante de la quimioterapia incrementa la acción citotóxica de la irradiación en base a su propio efecto citotóxico y radiosensibilizador.

Durante el mismo periodo de tiempo en el que se desarrolló el estudio CALGB 8433, el *Netherlands Cancer Institute* llevó a cabo un estudio aleatorizado para explorar el efecto de la combinación simultánea de quimioterapia y radioterapia. Se comparó cisplatino simultáneo con radioterapia frente a radioterapia exclusiva en 331 pacientes con CNMP inoperable. Todos los pacientes recibieron 55 Gy con técnica de *split* (30 Gy, descanso de 3-4 semanas y 25 Gy) y fracciones diarias de 3 y 2,5 Gy. El cisplatino fue administrado a una dosis de 30 mg/m² semanal durante toda la irradiación, o diariamente a dosis de 6 mg/m² con la radioterapia, de manera que ambos grupos recibieron la misma dosis total de cisplatino. En los resultados publicados en 1992, se comprobó un aumento significativo de supervivencia entre los pacientes tratados diariamente con QT/RT comparado con el grupo de radioterapia exclusiva (p=0,009). La supervivencia en el grupo que recibió cisplatino semanal se situó entre los otros dos grupos, sin objetivarse diferencias significativas entre ellos. La supervivencia a 3 años fue 16% para el grupo de pacientes que recibieron cisplatino diario, y sólo 2% para el grupo de radioterapia exclusiva. La toxicidad principal fue un aumento de náuseas y vómitos. La tasa de neumonitis y esofagitis fue idéntica en los tres grupos. La dosis de cisplatino se consideró inadecuada para el tratamiento de la enfermedad sistémica, y no hubo diferencias en los tres grupos de pacientes en el tiempo hasta el desarrollo de metástasis. El beneficio en supervivencia del cisplatino diario se atribuyó a un aumento del control local, por lo que se especuló que la radiosensibilización incrementa la supervivencia global a expensas de una mejora del control local de la enfermedad²².

En un ensayo fase III publicado en 1999 por los grupos CALGB/ECOG⁹ se comparó el esquema conocido del CALGB con QT + RTc utilizando cisplatino y vinblastina con el mismo tratamiento pero añadiendo carboplatino 100 mg/m² cada semana de la irradiación. La administración simultánea de carboplatino con la radioterapia incrementó el número de respuestas completas de 10% a 18%, pero no aumentó la respuesta global, si bien, disminuyó la recurrencia dentro del volumen de sobreimpresión

Tabla 2. Estudios aleatorizados y fase II que incluyen quimioterapia y radioterapia simultáneas en CNMP irresecable

Estudio	Nº pacientes	Tratamiento	Mediana supervivencia		% Supervivencia			P
			(meses)	2 años	3 años	4 años	5 años	
EORTC ^{12, 22}	331	RT ^a	10	13	2			0,009 ^c
		Ps/RT ^a	12	19	13			
		Pd/RT ^b	13	26	16			
SWOG ²⁵	50	PE/RT ^c	13	33	26			
CALGB/ECOG ⁹	283	PVb + RTc	13,5	26	19	10		0.074
		PVb + C/RTc	13,4	29	19	13		

Ps = cisplatino 30 mg/m² semanal; Pd = 6 mg/m² diario; PE = cisplatino 50 mg/m² días 1 y 8, y etopósido 50 mg/m² días 1 a 5; PVb = cisplatino (100 mg/m² días 1 y 29) y vinblastina (5 mg/m² días 1, 8, 15, 22 y 29); RTc: radioterapia convencional; ^a 55 Gy, 3 Gy y 2,5 Gy por fracción con split; ^b 56 Gy con split; ^c RT respecto a Ps/RT

pulmonar (alta dosis de irradiación) del 53% a 43%. Sin embargo, el mayor porcentaje de respuestas completas y el mejor control local no consiguieron mejorar la supervivencia, conclusión similar a la que se llegó con otros estudios aleatorizados realizados en la misma época²³.

El SWOG publicó en 1995 dos estudios fase II utilizando cisplatino y etopósido con la irradiación. En el primer estudio, los pacientes con CNMP estadio IIIA/B recibieron 2 ciclos de cisplatino (50 mg/m² días 1 y 8, repetido cada 28 días) y etopósido (50 mg/m² los días 1 a 5, repetido cada 28 días). La tasa de respuestas después de QT/RT fue 59%, y en un 71% de pacientes se pudo realizar resección quirúrgica. Aunque la supervivencia de 26% a 3 años fue prometedora, hubo excesiva morbilidad y mortalidad postoperatoria con un 25% de muertes no relacionadas con la enfermedad²⁴. En el segundo estudio del SWOG, se pretendía determinar si la supervivencia podría mejorar evitando la resección quirúrgica. El tratamiento consistió en 4 ciclos de cisplatino/etopósido simultáneo (dosis idénticas a las descritas en el estudio previo) con RTc. Con una mediana de supervivencia de 13 meses, la supervivencia a 2 y 3 años fue 33% y 26%, respectivamente²⁵.

Por tanto, los resultados de algunos estudios fase II y fase III (Tabla 2) sugieren que el tratamiento simultáneo puede incrementar significativamente la supervivencia.

2.3. Estudios comparativos entre quimioterapia de inducción y quimioterapia simultánea con radioterapia

Dado que, tanto el esquema de tratamiento concurrente como el secuencial habían demostrado beneficios relativos de supervivencia según los resultados de los estudios publicados, se pusieron en marcha ensayos aleatorizados fase III para comparar directamente ambos esquemas.

En 1999, el grupo multicéntrico japonés *West Japan Lung Cancer Group* (WJLCG) publicó los resultados de su estudio prospectivo aleatorizado fase III comparando las dos secuencias de combinación de quimioterapia con radioterapia, simultánea y de inducción en 314 pacientes. La pauta de quimioterapia empleada fue la conocida como MVP (mitomicina 8 mg/m² día 1 y 8, vindesina 3 mg/m² días 1, 8, 29 y 36, y cisplatino 80 mg/m² día 1 y 29). En el grupo de tratamiento concurrente, la

irradiación comenzó en el día 2 de la quimioterapia, en fracciones de 2 Gy al día hasta una dosis total de 56 Gy, con un periodo de 10 días de *split* tras los primeros 28 Gy. En el grupo de tratamiento secuencial, la radioterapia comenzó tras completar 2 ciclos de quimioterapia, administrándose 56 Gy en curso convencional. El tratamiento simultáneo superó significativamente al de inducción en tasa de respuestas (84% respecto a 66%), mediana de supervivencia (16,5 y 13,3 meses) y supervivencia a 5 años (15,8% respecto a 8,9%). La mielosupresión fue significativamente mayor en el tratamiento simultáneo. No se encontraron diferencias significativas en el control local entre ambos esquemas terapéuticos. Sin embargo, la incidencia de metástasis cerebrales fue significativamente superior en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia secuencial. En el estudio multivariante, el buen estado general y la administración de quimioterapia concurrente fueron los únicos indicadores independientes de mejor pronóstico²⁶.

En 2001, se presentaron los resultados preliminares de un estudio aleatorizado fase III realizado por un grupo de investigadores franceses (GLOT-GFPC NPC 95-01) que compara esquemas de quimioterapia concurrente y secuencial. Doscientos doce pacientes fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos de cisplatino y vinorelbina seguido de radioterapia, o cisplatino y etopósido concurrente con radioterapia seguido de cisplatino y vinorelbina. Aunque los resultados en supervivencia a 2, 3 y 4 años parecen ser más favorables en el grupo de quimioterapia concurrente (39%, 25% y 21%, respectivamente) que en el grupo de quimioterapia secuencial (26%, 19% y 14%, respectivamente), la diferencia no alcanza significación estadística, probablemente debido al pequeño número de pacientes incluidos en el estudio²⁷.

Con posterioridad, el RTOG presentó los resultados de un estudio fase III aleatorizado con 592 pacientes distribuidos en tres grupos de tratamiento: cisplatino y vinblastina seguido de radioterapia convencional (60 Gy, 2 Gy al día), cisplatino y vinblastina concurrente con radioterapia convencional (60 Gy, 2 Gy al día), y cisplatino y etopósido concurrente con radioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy, 1,2 Gy b.i.d.). Con una mediana de seguimiento de 6 años, el RTOG 9410 demostró una superioridad de la combinación de cisplatino y vinblastina concurrente

Tabla 3. Estudios comparativos de quimio-radioterapia secuencial frente a quimio-radioterapia concurrente en CNMP estadio III irreseccable

Autor	N	Esquema de tratamiento	Dosis de Radioterapia (Gy)	Pauta de Quimioterapia	Mediana de SV (meses)	SV (%)		
						3 a.	4a.	5a.
Furuse ²⁶	320	Concurrente	56 <i>split</i> *	PVd	16,5 [#]	22	17	16
		Secuencial	56	PVd	13,3	15	10	9
Curran ²⁸ (RTOG 94-10)	595	Secuencial	60	PVb	14,6		12	
		Concurrente	60	PVb	17 [†]		21	
		Concurrente	69,6 HF	PVp	15		17	
Fournel ²⁷	212	Secuencial	66	PVn	13,8	19 [‡]	14 [‡]	
		Concurrente	66	PVp	15	25 [‡]	21 [‡]	
Zatloukal ²⁹	102	Secuencial	60	PVn	12,9			
		Concurrente	60	PVn	16,6 ^{††}			

HF: Radioterapia hiperfraccionada; SV: supervivencia; * Dosis total radioterapia: 56 Gy + 28 Gy, 2Gy/sesión, con 10 días de descanso programado (*split*); #: p = 0,04; †: p = 0,046; ††: p = 0,02; ‡: p = no significativa; P: cisplatino; Vd: vindesina; Vb: vinblastina; Vp: etopósido; Vn: vinorelbine; T: paclitaxel; C: carboplatino

con radioterapia convencional. El beneficio alcanzó diferencias significativas observándose un incremento absoluto y relativo de la supervivencia a 4 años del 9% y 57%, respectivamente²⁸.

Otro estudio dirigido en la misma línea de investigación, y que incluyó 102 pacientes reclutados en la *University Charles* (Praga), demostró beneficio estadísticamente significativo en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia y tiempo a progresión al emplear quimiorradioterapia concurrente²⁹.

En la Tabla 3 se resumen los resultados de supervivencia en los estudios mencionados.

En resumen, la combinación de quimioterapia concurrente con radioterapia parece ser superior al abordaje secuencial en términos de tasa de respuesta al tratamiento y de supervivencia, debiendo ser considerada como estándar en el tratamiento de pacientes con CNMP localmente avanzado, si bien, es recomendable valorar cada paciente de forma individualizada para analizar si se puede beneficiar de un tratamiento más agresivo que incluya otros abordajes terapéuticos.

2.4. Optimización de la quimioterapia con radioterapia concurrente

Aunque la quimioterapia concurrente se haya integrado de forma rutinaria en la práctica clínica de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón localmente avanzado irreseccable, siguen sin resolverse algunos puntos, entre los que se encuentran el empleo de quimioterapia de inducción antes de la quimiorradioterapia, por un lado, y el valor de la quimioterapia adyuvante o de consolidación tras quimiorradioterapia, por otro.

Tras demostrarse en estudios fase II y III el impacto positivo que tiene la quimioterapia de inducción sobre la supervivencia, el grupo CALGB puso en marcha un estudio aleatorizado fase II en tres grupos de pacientes (CALGB 9431) para explorar el efecto de la combinación de un doblete más agresivo de agentes citostáticos combinando cisplatino con paclitaxel o vinorelbine o gemcitabina administrado como quimioterapia de inducción y durante la irradiación. La mediana de supervivencia se situó entre los 14,8 meses del grupo tratado con paclitaxel, y los 18,3 meses del grupo tratado con gemcitabina³⁰. Aunque los resultados fueron prometedores, el diseño del estudio no estaba dirigido hacia demostrar diferencias en supervivencia. Basados en esta

experiencia, se diseñó el estudio CALGB 39891, estudio pionero en la valoración del papel de la quimioterapia de inducción en el contexto de una quimiorradioterapia estándar. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dos ciclos de quimioterapia de inducción seguido de paclitaxel (50 mg/m²) y carboplatino (AUC=2) de forma simultánea con 66 Gy de radioterapia frente a únicamente quimiorradioterapia simultánea. En los resultados recientemente publicados con mayor seguimiento no se aprecian diferencias de supervivencia entre los grupos, y sin embargo, si se ha objetivado un incremento significativo de la toxicidad. Estos resultados son atribuidos en parte por los autores a una elevada proporción de pacientes con mal estado general (estado funcional 2) incluidos en el ensayo³¹.

Sin embargo, otros estudios de diseño semejante si han demostrado beneficio en supervivencia al administrar quimioterapia antes de la quimiorradioterapia. Entre ellos se encuentra el estudio CTRT99/97 del *Bronchial Carcinoma Therapy Group*, que aleatorizó 219 pacientes que habían recibido dos ciclos previos de carboplatino y paclitaxel a recibir radioterapia exclusiva o quimiorradioterapia. La supervivencia global y el tiempo a progresión fueron superiores en los pacientes tratados con quimiorradioterapia, sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos en la tasa de toxicidad global³².

De forma paralela a estos estudios, se analiza en otros ensayos la administración de quimioterapia adyuvante o complementaria tras quimiorradioterapia.

En 2003, se conocieron los resultados de un estudio fase II del *Southwest Oncology Group* (SWOG 9504) en el que al tratamiento simultáneo de quimiorradioterapia utilizando cisplatino y etopósido se añadieron 3 ciclos de quimioterapia de consolidación con docetaxel³³. La mediana de supervivencia fue de 27 meses, y la supervivencia a 3 años del 40% en pacientes con CNMP estadio IIIB. Estos datos sugieren que la quimioterapia de consolidación después de quimiorradioterapia puede ser una buena opción en el tratamiento del estadio III del CNMP. Actualmente, está en marcha un estudio fase III conducido por el *Hoosier Oncology Group* para tratar de confirmar estos resultados prometedores.

Siguiendo esta línea de investigación se han iniciado distintos ensayos fase II-III que contemplan la quimioterapia de conso-

lidación como grupo experimental. En 2003, se presentaron los resultados maduros de un ensayo fase II aleatorizado realizado por el grupo multiinstitucional *Locally Advanced Multi-Modality Protocol* (LAMP-ACR 427), en el que se estudiaron tres regímenes de quimio-radioterapia utilizando paclitaxel y carboplatino en pacientes con estadio III irresecable de CNMP. Un grupo de pacientes fue tratado con quimiorradioterapia concurrente; otro grupo recibió quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia; y el tercer grupo se trató con quimiorradioterapia seguido de quimioterapia complementaria. El análisis preliminar de los resultados mostró que la supervivencia en el grupo de quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia era inferior a la observada en controles históricos, motivo por el cual se cerró precozmente este brazo. Debido al escaso reclutamiento de pacientes por los resultados desfavorables observados en el grupo 2, el estudio fue cerrado presentándose los resultados como en estudio fase II. En un análisis preliminar, se mostró que, a pesar de una mayor frecuencia de esofagitis en el grupo 3 (28%), la supervivencia fue más favorable en este grupo (16,1 meses)³⁴, si bien, los resultados más recientes³⁵ no mostraron superioridad de ninguno de los regímenes al compararlos con los históricos procedentes de los estudios del RTOG con quimioterapia secuencial, por lo que no se pueden extraer conclusiones sobre la eficacia de esta secuencia terapéutica, quedando sin resolver la controversia de si la administración de quimioterapia adyuvante tras quimiorradioterapia mejora las cifras de supervivencia de estos pacientes.

En resumen, no hay resultados rotundos de que la administración de quimioterapia antes y/o después de quimiorradioterapia mejore la supervivencia, por lo que no puede considerarse estándar este abordaje terapéutico, debiendo realizarse un análisis individualizado de cada paciente para realizar su indicación.

3. Toxicidad de la radioterapia torácica combinada con quimioterapia

El empleo de abordajes terapéuticos que combinan diversas modalidades de tratamientos requiere prestar una especial atención a los potenciales efectos adversos tanto agudos como tardíos, efectos que derivan tanto de la localización anatómica irradiada (ej: neumonitis, esofagitis) como de la toxicidad sistémica (ej: citopenias). La toxicidad aguda durante la irradiación puede comprometer la posibilidad de que el paciente complete el tratamiento sin interrupciones. La toxicidad tardía condiciona la dosis total que puede ser alcanzada.

En cuanto a la neumonitis rádica que ocurre entre el 5% y el 15% de los casos³⁶, los factores de riesgo que se han identificado son la dosis de irradiación, el volumen de pulmón tratado, y la función pulmonar basal del paciente. Aunque el efecto de la mayoría de los citostáticos sobre el pulmón no está aún bien establecido. Se conoce que hay un incremento en el riesgo de desarrollar neumonitis cuando se emplea gemcitabina, mitomicina-C, y CPT-11, entre otros³⁷⁻⁴⁰.

La esofagitis es un efecto adverso frecuente en aquellos pacientes que reciben quimioterapia concurrente con irradiación torácica, siendo una toxicidad que limita el cumplimiento del tratamiento en el mayor porcentaje de ocasiones, especialmente

cuando se emplean fraccionamientos alterados de la irradiación junto con quimioterapia. Puede alcanzarse un grado de esofagitis severa que requiera opioides como analgésicos y medidas de soporte intravenoso en el 20%-30% de los pacientes^{37,41}. En un análisis multivariante, la quimioterapia concurrente resultó ser el factor predictivo principal de la aparición de esofagitis aguda en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón tratados con radioterapia radical⁴².

La mielitis es uno de los efectos adversos más temidos de la irradiación torácica aunque su incidencia es muy baja. La dosis limitante de radioterapia de la médula espinal se sitúa en torno a los 50 Gy. Se ha descrito un mayor riesgo de toxicidad neurológica medular cuando se combina la irradiación con quimioterapia. Sin embargo, diversos estudios demuestran que la tasa de mielitis con esta combinación no es elevada, sobre todo cuando se emplea técnica de hiperfraccionamiento, ya que el periodo de tiempo que transcurre entre las dos fracciones permite la recuperación parcial del tejido medular^{43,44}.

Una de las herramientas disponibles en la actualidad para limitar la toxicidad ocasionada por programas combinados de tratamiento que pretenden mejorar tanto el control local como a distancia de la enfermedad es la planificación tridimensional de la radioterapia. La radioterapia tridimensional permite identificar y dosificar de forma diferente los órganos sanos y los volúmenes tumorales se describe con más detalle en el apartado siguiente.

4. Radioterapia conformada tridimensionalmente (RT-3D)

4.1. Introducción y reseña histórica de la RT-3D

La relación entre la probabilidad de control tumoral y la dosis de irradiación está bien estudiada. Es conocido que la dosis con la que se obtiene el 10% de probabilidad de control del cáncer de pulmón es 65 Gy⁴⁵. Por otra parte, debido a la proximidad de los pulmones a estructuras críticas como son el esófago, el corazón y la médula espinal, la irradiación externa tiene importantes limitaciones para la administración de la dosis requerida para alcanzar un control satisfactorio de la enfermedad debido a la elevada probabilidad de originar una toxicidad prohibitiva⁴⁶.

Por otra parte, también es bien conocido que el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en el CNMP localmente avanzado irresecable es superior a la radioterapia exclusiva^{5:8:21:22}, siendo actualmente el tratamiento recomendado en las guías prácticas de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)⁴⁷ y del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁴⁸.

Desafortunadamente, la combinación de tratamientos eleva el riesgo de ocasionar toxicidad. Se ha observado en diversos estudios clínicos fase I, II y III de la RTOG un 10-20% de toxicidad pulmonar grado ≥ 3 , frente al 2-9% en estudios con radioterapia exclusiva³⁷, aunque otros estudios aleatorizados fase III en los que se compara la quimio-radioterapia con la irradiación exclusiva no comparten esa misma conclusión^{22:34}. Como se ha comentado previamente, dentro de las distintas combinaciones de tratamientos la modalidad de quimio-radioterapia

simultáneas es la que parece aportar n mayor beneficio, pero a expensas de un incremento de la toxicidad tanto hematológica como no hematológica. En un meta-análisis que incluye artículos que describen la incidencia de neumonitis rádica tras quimio-radioterapia por carcinoma de pulmón, se objetiva un riesgo del 7,8% de desarrollo de neumonitis severa, riesgo que se correlaciona con el tamaño de la fracción de radioterapia, el número de fracciones diarias y la dosis total de irradiación, sin que ninguna combinación de citostáticos se relacione de forma especial con la toxicidad según los resultados de dicho estudio³⁸.

El desarrollo tecnológico que conlleva la introducción de técnicas de imagen con reconstrucción tridimensional en tomografía axial computerizada, resonancia magnética nuclear y tomografía por emisión de positrones, ha permitido disponer de la radioterapia conformada tridimensionalmente (RT-3D), una herramienta mediante la cual se administra la dosis de irradiación con mayor precisión sobre el volumen de tratamiento y se excluye más tejido sano fuera del alcance del haz de irradiación.

La RT-3D tiene una serie de ventajas frente a la planificación convencional de los tratamientos de radioterapia: 1) permite una visualización real del volumen tumoral y su relación con las estructuras sanas circundantes, optimizando su delimitación; 2) permite la visualización de las dosis de irradiación que recibe el volumen tumoral y los tejidos sanos, asegurándose así la cobertura del tumor, pudiendo predecirse la tasa esperable de complicaciones; 3) habilita la posibilidad de emplear campos no coplanares que pueden ser necesarios para una mejor conformación del tratamiento; 4) ofrece la posibilidad de comparar diversos planes de irradiación para elegir el más óptimo; 5) aporta una documentación dosimétrica que incrementa el control de calidad de la irradiación administrada.

El procedimiento de planificación de la RT-3D con simulación virtual guiada por ordenador se compone de una serie de etapas, que se inician con la inmovilización del paciente mediante diversos dispositivos en una posición que sea sencilla, cómoda y reproducible diariamente, seguido de la adquisición de imágenes de TAC con la misma inmovilización y posición. Este juego de imágenes es enviado a una estación de trabajo, contorneándose sobre cada corte de TAC el volumen tumoral y los órganos sanos circundantes (esófago, pulmón sano, corazón y médula espinal) siguiendo las recomendaciones de una comisión internacional (*International Commission on Radiation Units, ICRU*)^{49:50}. El procedimiento continúa con el diseño de los campos de irradiación, la prescripción de la dosis y el análisis dosimétrico para la elección del plan óptimo de tratamiento que logre una mejor cobertura del volumen tumoral y una mínima irradiación de los órganos sanos circundantes. Previa verificación del tratamiento, el paciente es irradiado utilizando un acelerador lineal.

El primer análisis sistemático del potencial técnico de la RT-3D en el tratamiento del carcinoma de pulmón fue realizado por el *National Cancer Institute*. En un estudio multi-institucional, se compararon planes de tratamiento diseñados con radioterapia convencional con planes de tratamiento diseñados con RT-3D. Los hallazgos de cada institución demostraron que los planes convencionales de tratamiento son inadecuados para administrar con seguridad dosis altas de irradiación sobre el tumor. Por otra parte, también se deduce de este estudio que, con el empleo de modelos predictivos para el control local y la

aparición de complicaciones como son el NTCP (*Normal Tissue Complications Probability*) y TCP (*Tumor Control Probability*), la RT-3D contribuye a mejorar el control local del cáncer de pulmón al permitir elevar la dosis de irradiación sin incrementar la tasa de complicaciones⁵¹.

Con el propósito de confirmar los hallazgos de este estudio anterior, y de demostrar las ventajas de este tratamiento en un espectro más amplio de pacientes, se realizó en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* un análisis técnico comparativo entre planes de radioterapia convencional y RT-3D en 9 pacientes con carcinoma de pulmón, evaluando la viabilidad de elevar la dosis del tumor y analizando la distribución de dosis en el tumor y en los órganos sanos circundantes. Los resultados de este análisis demostraron que la dosis recibida por el tumor fue superior con RT-3D y que la probabilidad de complicaciones pulmonares y esofágicas fue inferior con RT-3D. Este mismo grupo publicó en 45 pacientes una tasa de control local del 54% a 2 años y una mediana de supervivencia de 12 meses, con una toxicidad aceptable^{52:53}.

Paralelamente, la Universidad de Michigan ha sido otra de las instituciones pioneras en el empleo de RT-3D. En 1993 Hazuka y cols. publicó los resultados de un estudio retrospectivo en 88 pacientes con CNMP localmente avanzado o médicamente inoperable tratados con radioterapia exclusiva hasta dosis comprendidas entre 60-74 Gy. La mediana de supervivencia fue de 15 meses, y la supervivencia global a 2 y 3 años fue de 37% y 15%, respectivamente, con una recurrencia local del 62%, dato que fue interpretado por los autores como una necesidad de incrementar la dosis de irradiación⁵⁴. Basados en este razonamiento, se activó un estudio fase I de incremento de dosis (entre 69,3 y 92,4 Gy), agrupando a los pacientes según la probabilidad de aparición de toxicidad pulmonar. La toxicidad fue aceptable, y la tasa de recurrencia local del 44%^{55:56}.

La Universidad de Washington publicó una serie de 70 pacientes con CNMP inoperable (ampliada posteriormente a 126 pacientes), estadio I a IIIB irradiados hasta una dosis entre 60-74 Gy. La supervivencia global a 2 años de aquellos pacientes en los que se consiguió control local de la enfermedad fue del 47% respecto al 31% de aquellos con recurrencia local ($p = 0,01$)⁵⁷.

La Universidad de Chicago ha descrito los resultados de 37 pacientes con CNMP estadio III tratados con una mediana de dosis de 66 Gy. Los datos comunicados fueron muy similares a los de la Universidad de Michigan, con una supervivencia a 2 años del 37% y una progresión local de la enfermedad en el 64% de los pacientes⁵⁸.

Estudios más recientes realizados en la Universidad de Duke con 94 pacientes diagnosticados de CNMP estadio I-III han utilizado la técnica de sobreimpresión concomitante con radioterapia hiperfraccionada hasta alcanzar 73,6 Gy en áreas de enfermedad macroscópica⁵⁹. En 65 de los 94 pacientes se realizó planificación 3D de la irradiación. La tolerancia fue aceptable y los resultados de supervivencia esperanzadores. Estos resultados hicieron a que a partir de 1995 se pusiera en marcha un estudio prospectivo para analizar el impacto de la RT-3D en el tratamiento de 133 pacientes. Los resultados fueron comparados con los de pacientes tratados utilizando radioterapia planificada convencionalmente. La conclusión de este estudio fue que con la RT-3D los campos de irradiación del volumen

Tabla 4. Resultados de los estudios con altas dosis de RT-3D realizados en instituciones norteamericanas

Institución, autor (Ref)	N	Estadio	Mediana de dosis (Gy)	Supervivencia Global Mediana / 2 años	Supervivencia libre de fallo local
MSKCC, Armstrong ^{52,53}	45	I/II: 6 IIIA: 19 IIIB: 20	70 (52-72)	16 m/32%	54% a 3,6 años
U. Michigan, Hazuka ⁵⁴	88	I/II: 22 IIIA: 50 IIIB: 28	67,6 (60-74)	15 m/37%	44% a 3 años
U. Washington, Graham ¹³⁷	65	I/II: 29 IIIA: 50 IIIB: 20	69 (60-74)	- / 44%	15% fallo local
U. Chicago, Sibley ⁵⁹	37	IIIA: 18 IIIB: 19	66 (60-70)	20 m/-	23% a 2 años
U. Duke, Marks ⁶⁰	94	I/II: 21 IIIA: 39 IIIB: 31 Recid: 3	73,6 (64,2-80)	IIIA: 16 m/24%* IIIB: 13 m/ 28%*	No consta

MSKCC: *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; *: Dato de supervivencia a 3 años

inicial y del volumen de la sobreimpresión disminuyen en un 52% y 84 %, respectivamente⁶⁰.

La Tabla 4 muestra los resultados de estos estudios pioneros con altas dosis de RT-3D en el cáncer de pulmón realizados por instituciones norteamericanas. Estos estudios respaldan la hipótesis de que el desarrollo tecnológico puede permitir elevar la dosis de irradiación y conseguir erradicar la enfermedad loco-regional sin ocasionar secuelas inadmisibles.

4.2. RT-3D combinada con quimioterapia

La experiencia en el empleo combinado de quimioterapia de inducción y/o concurrente con RT-3D es limitada. Existen pocos estudios prospectivos. La mayor parte de los datos proceden del análisis retrospectivo de series institucionales aisladas, y su beneficio respecto a las técnicas convencionales se analiza mediante comparación con series históricas de estos centros. Un resumen de los estudios más relevantes se muestra en la Tabla 5.

La combinación de quimioterapia de inducción y RT-3D ha sido analizada por varios autores. En una serie de 42 pacientes tratados utilizando 5 campos de RT-3D hasta una mediana de dosis de 63 Gy (50-68,4 Gy) en fracciones diarias de 1,8-2,75 Gy, y quimioterapia concurrente en el 57% de los pacientes. Los autores concluyeron que los pacientes que habían recibido quimioterapia tenían mejor supervivencia y control local ($p = 0,002$ y $p = 0,004$, respectivamente), con una toxicidad aceptable⁶¹.

Siguiendo la misma línea de investigación, el grupo de la Universidad de Carolina del Norte presentó su experiencia con 62 pacientes utilizando una combinación de paclitaxel y carboplatino de inducción y concurrente semanal con RT-3D. La dosis de radioterapia se incrementó en 4 escalones (60, 66, 70 y 74 Gy). La tolerancia fue óptima, demostrando una baja incidencia de toxicidad grado 3 o 4, incluso en aquellos pacientes

que recibieron dosis superiores a 70 Gy. La mediana de supervivencia fue de 24 meses y la supervivencia global 2 años del 50%. Los buenos resultados obtenidos podrían relacionarse con el empleo de dosis más elevadas de irradiación conformada⁶². Recientemente, este mismo grupo ha presentado los resultados de un estudio de incremento de dosis de RT-3D en fraccionamiento convencional con quimioterapia concurrente (paclitaxel y carboplatino) hasta 90 Gy en 29 pacientes. El esquema de tratamiento incluía quimioterapia de inducción con un triplete de citostáticos (paclitaxel, carboplatino e irinotecán). La tasa de respuestas parciales después de quimioterapia fue del 46%, y la toxicidad, tanto de la quimioterapia de inducción como de la irradiación, se mantuvo en rangos aceptables incluso para dosis superiores a 86 Gy. El análisis definitivo de los patrones de recurrencia, la toxicidad tardía y la supervivencia en esta precisa de un mayor seguimiento⁶³.

La experiencia institucional del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* en el tratamiento del CNMP estadio III publicada en 2001 incluía 152 pacientes. Setenta pacientes recibieron RT-3D de forma exclusiva. Los 82 pacientes restantes recibieron tratamiento combinado de RT-3D y quimioterapia de inducción. La dosis alcanzada fue de 70,2 Gy en el grupo de radioterapia exclusiva y de 64,8 Gy en el grupo de tratamiento combinado. La mediana de supervivencia fue superior en el grupo que recibió quimioterapia (18 meses respecto a 11 meses, $p = 0,001$) sin un incremento de toxicidad⁶⁴.

La Universidad de Washington presentó en 2002 los resultados a largo plazo de una serie de pacientes tratados con RT-3D en dosis comprendidas entre 60 Gy y 83,85 Gy (mediana de 70 Gy). Noventa y cinco de los 207 pacientes tratados recibieron quimioterapia basada en cisplatino (concurrente en 52 pacientes, secuencial en 42 pacientes, y adyuvante en 1 paciente). La supervivencia global a dos años fue del 41 %, identificando el GTV (*Gross Tumor Volume*, tumor identificable

Tabla 5. Estudios con radioterapia conformada 3D combinada con quimioterapia en CNMP localmente avanzado

Autor, año Institución (Ref.)	N	Estadio	Secuencia de QT	Dosis de radioterapia	Mediana (meses)	Supervivencia Global	
						1 año (%)	2 años (%)
Bahri, 1999 U. Pittsburgh ⁶¹	42	II-III B	QTC	50-68,4 Gy (1,8-2,75 Gy/s)	N.A.	70	52
Huber, 2006 U. Würzburg ³²	303	IIIA-B	QTI± QTC	60 Gy (2 Gy/s)	19*	73	34
Sim, 2001 MSKCC ⁶⁴	152	IIIA-B	QTI	50-81 Gy (1,8-2 Gy/s)	18	75	32
Rosenzweig, 2001 MSKCC ⁸¹	171	I-III B	QTI± QTC	>50 Gy (2 Gy/s)	N.C.	N.C.	30
Hayman, 2001 U. Michigan ⁵⁵	104	II-III B	QTI	63-84 Gy (2,1 Gy/s)	16	61	36
Senan, 2002 U. Rotterdam ⁸²	50	IIIA-B	QTI	70 Gy (2 Gy/s)	18	N.C.	N.C.
Bhatnagar, 2002 U. Pittsburgh	46	I-III B	QTC	30-68,4 Gy (1,8-2,75 Gy/s)	12	49	25
Bradley, 2002 U. Washington ⁶⁵	207	I-III B	QTI o QTC	60-84 Gy (2 Gy/s)	N.C.	59	41
Pöttgen, 2002 U. Essen ¹³⁹	30	IIIA-B	QTI + QTC	65 Gy (1,5 Gy b.i.d.)	13	50	31
Rosenman, 2002 U. Carolina del Norte ⁶²	62	IIIA-B	QTI + QTC	60-66-70-74 Gy (2 Gy/s)	24	71	50
Morris, 2003 U. Carolina del Norte ⁶³	29	IIIA-B	QTI + QTC	78-82-86-90 Gy (2 Gy/s)	N.C.	79	N.C.
Wu, 2003 U. Shanghai ¹⁴⁰	50	II-III B	QTI± QTA	69-72-75-78 Gy (2-3 Gy/s)	18	62	44
Lee, 2003 U. Ulsan ⁶⁶	146	IIIA-B	QTC	64,8-70 Gy (1,2 Gy b.i.d.)	12	51	25
CUN	80	IIIA-B	QTI + QTC	69,6 (1,2 Gy b.i.d.)	20	74	47

QTI: Quimioterapia de inducción; QTC: Quimioterapia concurrente; QTA: Quimioterapia adyuvante; *: Datos del grupo de quimio-radioterapia concurrente; b.i.d.: Radioterapia hiperfraccionada; N.C.: No consta; SLFL: Supervivencia libre de fallo local; N.A.: No alcanzada; CUN: Clínica Universitaria de Navarra

macroscópicamente) como un factor pronóstico importante para la supervivencia y el control local. Además, el GTV puede utilizarse para la estratificación de pacientes en diferentes grupos pronósticos en el diseño de estudios prospectivos⁶⁵.

Más recientemente, el grupo de la Universidad de Seúl (Corea) ha comunicado los resultados de un estudio fase II con RT-3D y quimioterapia concurrente (mitomicina, vinblastina y cisplatino) en CNMP estadio III. Se trataron 146 pacientes hasta una dosis comprendida entre 64,8 y 70 Gy (1,2 Gy/fracción, b.i.d.). Concluyen que el regimen de RT-3D hiperfraccionada y quimioterapia concurrente es bien tolerado, con una mediana de supervivencia de 12 meses, una supervivencia a 2 años del

25 % y una supervivencia libre de recurrencia local del 36% a 4 años. Los autores consideran que la alta tasa de recurrencia local es mejorable estimulando la búsqueda de esquemas de tratamiento más efectivos⁶⁶.

En 2006, se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado, CTRT 99/97, en el que se estudia si la quimio-radioterapia 3D simultánea empleando paclitaxel es superior a radioterapia 3D exclusiva³². Se aleatorizaron un total de 303 pacientes que recibieron dos ciclos de quimioterapia neoadyuvante combinando paclitaxel y carboplatino y una dosis de 60-66 Gy con o sin quimioterapia concurrente (paclitaxel 60 mg/m2 semanal) utilizando un frac-

cionamiento convencional. Los autores concluyeron que el tratamiento quimio-radioterápico con paclitaxel es superior a radioterapia exclusiva tras quimioterapia de inducción, con una mediana de supervivencia de 19 meses en el grupo de quimio-radioterapia respecto a 14 meses en el grupo de radioterapia exclusiva. La tolerancia fue aceptable, destacando un 16% de esofagitis.

En nuestra institución, se ha realizado un análisis retrospectivo en 80 pacientes diagnosticados de CNMP estadio IIIA-B tratados con quimioterapia de inducción basada en platino seguida de quimioterapia concurrente con paclitaxel y cisplatino con RT-3D, hasta una dosis total de 69,6 Gy con técnica de hiperfraccionamiento (1,2 Gy b.i.d.). Con una mediana de seguimiento de 5 años, los datos de supervivencia son favorables, con una supervivencia global a 5 años del 9% (mediana de supervivencia de 20 meses). Las variables que condicionan peor pronóstico según el estudio multivariante para la supervivencia global fueron la edad > 60 años (HR = 2,47, p = 0,01), el GTV > 270 cc (HR = 2,87, p = 0,03), y la media de dosis recibida por el pulmón como órgano único superior a 25 Gy (HR = 1,8, p = 0,04). El control local a 5 años fue del 54%, y la mayoría de las recurrencias locales ocurrieron en zonas de alta dosis de irradiación (zonas que reciben más del 80% de la dosis prescrita), como demostró el análisis dosimétrico realizado en los pacientes con recurrencia local. Las tasas de toxicidad severa pulmonar tardía y de esofagitis severa aguda fueron tolerables, situándose en torno al 10%. La neumonitis tardía se relacionó de forma independiente con el diagnóstico previo al tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva de grado moderado-severo^{67,68,141}.

La dosimetría realizada con los sistemas de planificación de la RT-3D pone a nuestra disposición una serie de parámetros dosis-volumen tanto de los volúmenes tumorales como de los órganos a riesgo. Los datos obtenidos se han correlacionado con el patrón de recurrencia de la enfermedad y con la toxicidad. Las variables dosimétricas más comúnmente utilizadas para predecir la neumonitis rádica son la MLD (*Mean lung dose*, dosis media que reciben los pulmones considerados como órgano nico), V20 (volumen de pulmón que recibe una dosis igual o superior a 20 Gy), V30 (volumen de pulmón que recibe una dosis igual o superior a 30 Gy), y el NTCP (*Normal tissue complication probability*) según el modelo de Lyman-Kutcher-Burman⁶⁹⁻⁷². Según los resultados del estudio multivariante realizado en nuestra serie, el MLD ha sido un factor independiente para supervivencia global. También el MLD ha resultado ser un factor independiente en el desarrollo de neumonitis tardía severa además del NTC^{67,68,141}. Estas herramientas dosimétricas van alcanzando cada vez más relevancia clínica, máxime en programas de tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en los que la toxicidad esperada es teóricamente superior. En ese sentido, la RTOG ha publicado recientemente un modelo estadístico (nomograma) con datos procedentes de 324 pacientes tratados con RT-3D que incorpora dos variables para predecir el desarrollo de neumonitis por radioterapia: localización inferior de los tumores y cifras elevadas de MLD⁷³. La siguiente fase del estudio de la RTOG es investigar de forma específica la combinación de RT-3D con quimioterapia concurrente en CNMP estadio III, y a tal efecto está en marcha el estudio RTOG L-01.17.

4.3. Controversias en el tratamiento del CNMP con RT-3D

Entre los temas actuales de discusión en el tratamiento con RT-3D del CNMP se encuentra el volumen de irradiación. El volumen óptimo de irradiación en el carcinoma no microcítico de pulmón es un tema de debate en la actualidad, y tiene una importancia primordial en tratamientos multidisciplinarios. Clásicamente, y basado en los datos procedentes de series quirúrgicas, se asumía que la afectación ganglionar subclínica de tumores periféricos de pequeño tamaño se situaba entre el 15% y el 20%, porcentaje que se estimó fuera más elevado en los casos de tumores centrales y lesiones de mayor tamaño. Otro argumento a favor de la irradiación ganglionar electiva es el hecho de que el tratamiento de la enfermedad microscópica puede mejorar los resultados en pacientes con CNMP, tanto en control local como en supervivencia. En este sentido, la radioterapia ha mostrado ser eficaz, según sugieren los resultados de estudios aleatorizados realizados con radioterapia postoperatoria en CNMP por el *Lung Cancer Study Group* y el *Medical Research Council Lung Cancer Working Party*^{74,75}. Clásicamente, los campos de irradiación en el CNMP incluyen de forma electiva las cadenas ganglionares loco-regionales (irradiación ganglionar electiva) con el fin de reducir la incidencia de recidivas locales de la enfermedad y mejorar la supervivencia⁷⁶. De esta manera, se diseñan mayores volúmenes de tratamiento, y se limita el incremento en la dosis irradiación. Los pros y los contras de la irradiación electiva han sido ampliamente debatidos^{77,78}. La irradiación electiva ganglionar puede incrementar significativamente la morbilidad de la radiación, como muestran los resultados de la Universidad de Michigan, debido a que el volumen irradiado de pulmón es superior y aumenta la probabilidad de complicaciones⁷⁹. En un estudio prospectivo con 88 pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón inoperable o localmente avanzado realizado en la Universidad de Michigan, se comparan los resultados obtenidos en pacientes con volúmenes de irradiación reducidos (exclusión de hilio y región supraclavicular contralateral) con los obtenidos utilizando campos convencionales de irradiación (irradiación ganglionar electiva). Se observó que el volumen de tratamiento no influye ni en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de recurrencia local, y que ningún paciente tratado con volumen reducido recidivó en una región ganglionar no irradiada como primer sitio de recurrencia⁵⁴. Otros estudios publicados muestran que el porcentaje de recidivas regionales ganglionares mediastínicas fuera del volumen de tratamiento planificado son inferiores al 7% en pacientes con carcinoma de pulmón estadio III tratados con irradiación exclusiva sobre las áreas ganglionares afectas^{55,80-84}. Rosenzweig y col. han publicado la experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* con RT-3D en 171 pacientes con CNMP estadio I-IIIb en los que no se realizó irradiación ganglionar electiva⁸¹. Los resultados mostraron un porcentaje bajo de recurrencia local de la enfermedad en zonas no irradiadas (6,4%), dato que ha sido confirmado por otros autores^{80,85}. La RTOG presentó en 2003 los resultados de un análisis sobre las recurrencias locales de la enfermedad en 1705 pacientes con CNMP incluidos en 4 estudios (78-11, 79-17, 83-11 and 84-07)⁸⁶. Los datos sugieren que la irradiación electiva del mediastino, hilio contralateral y región supraclavicular no es necesaria en el tratamiento del CNMP, ya que su inclusión en el campo de tratamiento no influye ni en la progresión tumoral

ni en la supervivencia. En 1995, la RTOG puso en marcha un estudio de incremento de dosis de irradiación fase I/II de radioterapia conformada tridimensionalmente (RTOG 93-11) en pacientes con carcinoma de pulmón inoperable, siendo uno de los objetivos valorar la influencia de la exclusión del campo de tratamiento de las áreas ganglionares no afectas ni clínica ni radiológicamente. Es el primer estudio cooperativo que evalúa prospectivamente si los parámetros obtenidos de los DVH son de utilidad para estratificar los pacientes en grupos de riesgo para neumonitis, si bien, hay que tener en cuenta que no se ha permitido la administración de quimioterapia concurrente. En 2005 se publicaron los resultados de toxicidad y de control local de la enfermedad a 2 años 87. La recurrencia local en regiones ganglionares electivas fue menor del 10%. Por otra parte, hay autores que cuestionan los resultados satisfactorios de los estudios en los que se emplean "campos limitados" frente a la irradiación electiva en el sentido de que no se valora el efecto que puede tener la irradiación "incidental" (dosis de irradiación que llega a las áreas ganglionares no electivamente incluidas en el campo de radioterapia) sobre el control local y la supervivencia⁸⁸. El análisis de la combinación de altas dosis de RT-3D con quimioterapia concurrente en pacientes con CNMP estadio III es la siguiente fase de la investigación en la que se encuentra actualmente la RTOG (RTOG L-0117). En resumen, el volumen óptimo de tratamiento de radioterapia en el carcinoma no microcítico de pulmón en actualidad es discutido. Es prudente esperar los resultados de los estudios aleatorizados que esclarezcan esta cuestión, así como estudios que validen la incorporación de la información sobre las áreas ganglionares afectas proveniente del PET (tomografía por emisión de positrones).

La integración en la práctica clínica radioterápica de la información generada en las pruebas funcionales de imagen como es el caso del PET y del PET-CT (obtención y fusión de imágenes de PET y CT) puede ayudar en la toma de decisión respecto a una irradiación ganglionar más limitada a las áreas afectas, así como a mejorar la definición de las áreas tumorales "activas". También puede ser de utilidad para realizar un tratamiento de radioterapia radical en determinados pacientes⁸⁹⁻⁹¹. Éste es otro de los puntos controvertidos en el tratamiento del CNMP con RT-3D que se están debatiendo en la actualidad.

4.4. Futuro de la RT-3D en el tratamiento del CNMP

El desarrollo tecnológico en el campo de la irradiación externa está dirigido hacia una mejora del índice terapéutico, es decir, hacia la obtención de un mejor control local sin incremento de la toxicidad. La radioterapia con intensidad modulada (IMRT), la radioterapia guiada por imágenes (IGRT), y la radioterapia estereotáctica fraccionada (REF), son nuevas técnicas de radioterapia que consiguen una mejor conformación del volumen de irradiación. La IMRT, IGRT, y REF pueden ser administradas en aceleradores lineales tradicionales con una actualización adecuada del *software* y del *hardware*, usando o no marcadores radiopacos del volumen tumoral. Por otro lado, se han comercializado una nueva generación de dispositivos, como son el *Cyberknife* y la *Tomotherapy*, especialmente diseñados para optimizar los tratamientos estereotácticos y de IMRT, respectivamente, así como diversos sistemas de gating respiratorio que sincronizan el movimiento del pulmón con el momento de irradiación.

La implantación de técnicas sofisticadas de alta precisión y alto gradiente, como es la radioterapia con modulación de la intensidad del haz de fotones permite la administración del tratamiento sobre el área tumoral con irradiación mínima de estructuras sanas adyacentes, hecho que puede garantizar un adecuado control tumoral con una baja tasa de efectos adversos para el paciente. Diversos grupos científicos han estudiado el beneficio potencial de de la IMRT frente a la RT-3D. No son muchos los estudios que aportan datos a este respecto, pero los resultados de los análisis retrospectivos que comparan la IMRT con RT-3D muestran una ventaja a favor de la IMRT respecto a la disminución del volumen de tejidos sanos irradiados, fundamentalmente cuando se trata de tumores próximos a estructuras limitantes de dosis (por ejemplo el esófago), o se requieren campos de irradiación grandes condicionados por el volumen tumoral susceptible de irradiación⁹²⁻⁹⁴.

La inclusión explícita de los cambios anatómicos temporales que pueden ocurrir en el paciente durante la obtención de las imágenes de CT, la planificación, o durante la administración de la radioterapia (*image-guided radiotherapy*), así como la inclusión de pruebas funcionales (PET/PET-CT) a las que se ha hecho alusión con anterioridad, han dado lugar a la denominada radioterapia conformada en 4 dimensiones (RT-4D). Esta técnica está siendo motivo de estudio en la actualidad, con resultados preliminares prometedores⁹⁵.

5. Radioterapia combinada con nuevas dianas moleculares

Investigaciones recientes realizadas con intención de explorar las diferencias biológicas existentes entre los tejidos sanos y los tumorales, han conducido al desarrollo de terapias tumor-específicas. Una de las dianas moleculares terapéuticas que han mostrado actividad frente al carcinoma no microcítico de pulmón son los receptores de los factores de crecimiento tumoral, que juegan un importante papel en la regulación de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Entre los agentes más estudiados se encuentran los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (*Epidermal growth factor receptor*). El EGFR es una glicoproteína transmembrana perteneciente a la familia de los receptores tirosín-quinasa que participa en el inicio de las señales que dirigen el comportamiento de las células epiteliales. Su sobreexpresión produce la activación en cascada de una serie de pasos metabólicos que conducen a la activación de genes que conllevan el desarrollo de células con un crecimiento más agresivo y con gran capacidad invasiva. Entre el 40-80% de los CNMP sobreexpresan EGFR, lo cual se correlaciona con una mayor tasa de metástasis, peor diferenciación, rápido crecimiento tumoral y radiorresistencia⁹⁶⁻⁹⁷. La inhibición del EGFR aumenta la sensibilidad a la irradiación.

Hay dos familias de agentes inhibidores del EGFR: los anticuerpos monoclonales, entre los que se encuentra IMC-C225 (Cetuximab, Erbitux®), y los inhibidores de la tirosín-quinasa como ZD1839 (Gefitinif, Iressa®) y OSI-774 (Erlotinib, Tarceva®). Gefitinif y Erlotinib están aprobados para el tratamiento del carcinoma de pulmón avanzado.

Estos agentes han sido empleados tanto de forma exclusiva como combinados con citostáticos o con radiación. El interés de

combinar estos agentes con la radioterapia reside en el hecho de que los datos de los que se disponen sugieren que el EGFR juega un importante papel en la respuesta a la irradiación. Actualmente hay varios estudios multi-institucionales en marcha que pretenden estudiar el papel de los inhibidores de EGFR en tratamientos multidisciplinarios del CNMP, estudios entre los que se encuentran el RTOG 0324 en el que se administran dosis convencionales de cetuximab con 63 Gy en 35 fracciones de radioterapia concurrente con paclitaxel y carboplatino semanal; y el CALGB 30407 que está evaluando la administración de carboplatino y pemetrexed concurrente con 70 Gy de radioterapia convencional con o sin cetuximab seguido de 4 ciclos de pemetrexed de consolidación. Estos estudios han demostrado que la adición de inhibidores de EGFR a quimiorradioterapia es factible y bien tolerada. No se han comunicado datos en referencia a la influencia de estas combinaciones sobre el control local y la supervivencia.

Otras dianas terapéuticas que pueden ser bloqueadas por las nuevas moléculas en combinación con la radioterapia son la enzima COX-2 (ciclooxigenasa-2), inhibidores de proteosomas, inhibidores de la farnesil transferasa y agentes antiangiogénicos. Actualmente se han activado diversos ensayos que integran estas dianas moleculares en protocolos de combinación de quimioterapia y radioterapia que en un futuro no muy lejano nos informaran sobre la eficacia de estos tratamientos.

6. Conclusiones

La combinación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento más idóneo en el CNMP localmente avanzado. La administración simultánea de ambas modalidades terapéuticas ha mostrado un beneficio en supervivencia. Aunque es evidente una pequeña, aunque significativa, mejora del control local y la supervivencia con la combinación de agentes quimioterápicos tradicionales como el cisplatino junto con la irradiación, la tasa de curaciones sigue siendo muy baja, y además se ha observado un incremento en toxicidad. Por esta razón, actualmente se está explorando en distintos ensayos la combinación con la irradiación de "nuevos" agentes como taxanos, gemcitabina y vinorelbina además de cisplatino o carboplatino, en un intento de incrementar la eficacia sin incidir negativamente en la toxicidad. Los fármacos dirigidos contra dianas moleculares, que, aunque no han demostrado una clara eficacia como agentes únicos o en combinación con quimioterapia, se están introduciendo en ensayos de quimio-radioterapia fase I-II dada su fácil administración y bajo perfil de toxicidad.

Paralelamente, el desarrollo de la RT-3D y de la RT-4D probablemente incida de forma positiva en el índice terapéutico, ya que permiten la irradiación más selectiva del tumor, mejorando el control local y la supervivencia, sin incremento de las secuelas resultantes del abordaje multidisciplinar de estos pacientes con carcinoma de pulmón localmente avanzado.

B. CÁNCER MICROCÍTICO PULMONAR (CMP)

El CMP representa alrededor del 20% de todos los cánceres primarios pulmonares. Es un tumor que se caracteriza por su alta agresividad, con una gran tendencia a la diseminación metastásica

precoz, lo que condiciona su mal pronóstico. Sin embargo, es un tumor muy sensible al tratamiento con quimioterapia y radioterapia, consiguiéndose elevadas tasas de respuesta tanto en la enfermedad limitada como en la extensa. El 30% de los casos se diagnostica como un tumor localizado (CMPEL), y el resto de los pacientes presentan diseminación a distancia de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La supervivencia de los pacientes sin tratamiento no supera los 4-6 meses. La asociación de quimioterapia en el CMPEL, tratamiento considerado imprescindible en esta enfermedad, con radioterapia logra tasas de respuesta cercanas al 90% y una mediana de supervivencia entre 12 y 20 meses⁹⁸.

1. Enfermedad limitada (CMPEL)

Se define como enfermedad limitada (CMPEL) cuando el tumor está confinado radiológicamente a un hemitórax y áreas ganglionares loco-regionales y puede incluirse dentro de un campo tolerable de irradiación. Contrariamente a lo que su nombre indica, debe considerarse como una enfermedad sistémica por su altísima probabilidad de desarrollar metástasis a lo largo de su evolución motivo por el cual el tratamiento con quimioterapia se considera estándar. A pesar de la alta sensibilidad tumoral a quimioterapia, los pacientes tratados con quimioterapia exclusiva presentan un 90% de recurrencias locales y un 50% metástasis cerebrales, tal y como mostraron los resultados de un estudio del CALGB publicados al final de los años 1980⁹⁹. Estos resultados tan desalentadores estimularon el desarrollo de modelos terapéuticos quimio-radioterápicos.

La irradiación torácica en el CMPEL es un tratamiento atractivo de combinar con quimioterapia por diversas razones, entre las que se encuentran su efecto aditivo o incluso sinérgico de daño tumoral. Su capacidad de erradicar las células tumorales en la localización más voluminosa mejora la probabilidad de control local de la enfermedad y disminuye la capacidad de diseminación sistémica.

Trece estudios aleatorizados que incluyen un total de 2140 pacientes tratados con quimioterapia exclusiva o con quimio-radioterapia, han investigado el papel de la irradiación torácica en el CMPEL. Estos estudios fueron analizados en dos meta-análisis independientes publicados en 1992^{100,101}. Ambos estudios mostraron una mejoría absoluta del 5,4% de la supervivencia a 3 años y un 14% de disminución en la tasa de mortalidad a favor del tratamiento combinado, beneficio que resultó ser estadísticamente significativo. El análisis del control local a 2 años mostró una tasa de recurrencia local del 23% en los pacientes irradiados frente al 48% para los pacientes no irradiados ($p = 0,0001$). Estos beneficios fueron obtenidos a costa de un incremento del 1% en la tasa de muertes relacionadas con el tratamiento.

A pesar de este beneficio, el control local con la irradiación torácica se considera insuficiente porque siguen observándose tasas de recurrencia local entre el 35% y 60% que se consideran excesivas. Consecuentemente se ha generado un reto terapéutico del que surgen cuestiones en relación al *timing* de la radioterapia respecto a la quimioterapia (simultánea vs. secuencial vs. alternante), *timing within therapy* (radioterapia precoz o tardía), volumen incluido en el campo de radioterapia (volumen inicial o postquimioterapia), dosis total y fraccionamiento.

1.1. Secuencia y timing óptimos de integración de quimioterapia y radioterapia

En referencia a la forma más adecuada de combinar quimioterapia y radioterapia, un estudio fase II del SWOG 102 comparó los resultados de la combinación de cisplatino/etopósido (PE) y RT (45 Gy) de forma simultánea con datos históricos de QT y RT administradas de forma secuencial. Los resultados mostraron una mediana de supervivencia de 17,5 meses con toxicidad aceptable concluyendo que este programa de tratamiento parecía ser superior a cualquier otro publicado hasta ese momento. Los resultados a 10 años de este estudio no identificaron largos supervivientes observándose tasas elevadas de recurrencias locales y metástasis a distancia¹⁰³.

De los ocho estudios aleatorizados dirigidos a investigar si la radioterapia debe ser administrada de forma precoz o tardía dentro del programa completo de tratamiento del CMPEL (Tabla 6), tres de ellos, el del NCIC (*National Cancer Institute* de Canadá)¹⁰⁴, el yugoslavo¹⁰⁵ y el del grupo cooperativo japonés JCOG (*Japan Clinical Oncology Group*)¹⁰⁶ han demostrado que la forma más idónea de integrar la quimioterapia con la irradiación torácica es la administración precoz de quimio-radioterapia concurrente. Los tres estudios utilizan la combinación de cisplatino/etopósido, y muestran una supervivencia prolongada superior al 20% cuando los pacientes son tratados con quimio-radioterapia precoz. El estudio del NCIC demostró una mejora en la mediana de supervivencia de 5 meses, que no sólo era debida a una reducción en las recidivas cerebrales, ya que esa mejora se mantiene incluso cuando son excluidos del análisis

los pacientes con recurrencia a dicho nivel. La supervivencia a 5 años fue del 21% en el grupo de radioterapia precoz frente al 13% en el grupo de radioterapia tardía¹⁰⁴. El estudio del JCOG mostró una mediana de supervivencia de 19,7 meses en el grupo de tratamiento secuencial frente a 27,2 meses en el grupo concurrente, diferencia que globalmente no es significativa desde el punto de vista estadístico, pero que alcanza significación cuando se realiza el análisis multivariante ajustando por edad, estado general y estadio a favor del esquema concurrente¹⁰⁶. El estudio del grupo cooperativo CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) realizado entre 1981 y 1984 no demostró beneficio en la administración precoz de QT y RT simultáneas probablemente por compromiso en la dosis de QT (ciclofosfamida, etopósido, vincristina) considerada no habitual hoy en día^{99,107}. Tampoco pudieron demostrar la superioridad de ninguno de los esquemas de combinación de la quimio-radioterapia los estudios del Aarhus¹⁰⁸, el Helenic¹⁰⁹, el de la EORTC¹¹⁰, ni el London¹¹¹. Se han publicado cinco meta-análisis en referencia a la combinación de quimioterapia y radioterapia¹¹¹⁻¹¹⁵. Uno de estos estudios, publicado recientemente por *Cochrane* ha demostrado una tendencia hacia una mejor supervivencia a los 5 años de los pacientes que reciben la radioterapia dentro de los 30 primeros días desde el comienzo de la quimioterapia (RR: 0,93, IC 95%: 0,87-1,01; $p=0,07$)¹¹⁵.

En resumen, parece ser que la supervivencia a 5 años de los pacientes que reciben precozmente la radioterapia (concurrente con primer o segundo ciclo de quimioterapia) supera el 20%, mientras que en aquellos en los que se retrasa la irradiación la

Tabla 6. Estudios aleatorizados de radioterapia precoz vs. tardía en carcinoma microcítico de pulmón enfermedad limitada

Institución (Ref.)	N	Inicio RT	Pauta QT	Dosis de radioterapia	Supervivencia Global		p
					Mediana (meses)	5 años (%)	
NCIC ¹⁰⁴	115 P 153 T	s3 s15	CAV/EP x6	40Gy/15f	21,2 16,0	22,0 13,0	0,013
Yugoslavo ¹⁰⁵	52 P 51 T	s3 s6	Cb/EP- CbD/E*	54Gy/36f (1,5 Gy b.i.d.)	34 26	30 15	0,027
JCOG ¹⁰⁶	114 P 114 T	s1 s15	EPx4	45Gy/30f (1,5 Gy b.i.d.)	27,2 19,7	30 15	NS
CALGB ^{99, 107}	125 P 145 T	s1 s9	CEVA 18 meses	50Gy/15F	13,04 4,54	6,6 12,8	NS
Aarhus ¹⁰⁸	99 P 100 T	s1 y 3 s18 y 23	CAV/EPx8†	45Gy/22f‡	10,7 12,9	10,0 10,0	NS
Helenic ¹⁰⁹	42 P 39 T	s1 s9	Cb/Ex6	45Gy/30f (1,5Gy b.i.d.)	17,5 17,0	22,0 13,0	NS
London ¹¹¹	159 P 166 T	s3 s15	CAV/EPx6	40Gy/15f	13,5 15,1	ND	NS
EORTC110	170 P 165 T	s5 s13	CDEx5	50Gy/20f	14,0 15,0	ND	NS

Qt. Quimioterapia; RT. Radioterapia; P. Precoz; T. Tardía; s. semana; f. fracciones; d. diario; NCIC: National Cancer Institute of Canada; JCOG: Japan Clinical Oncology Group; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; C. Ciclofosfamida; A. Adriamicina; V. Vincristina; E. Etopósido; P. Cisplatino; Cb. Carboplatino; D. Doxorubicina; *: durante la radioterapia, más 4 ciclos adicionales de EP; ND: no disponible; NS: no significativo; †: durante radioterapia EP; ‡: split-course, 40Gy/20f al principio del estudio.

supervivencia a largo plazo se sitúa en torno al 10%, resultados similares a los obtenidos con quimioterapia exclusiva como muestran los datos del meta-análisis de Pignon y col.¹⁰⁰.

1.2. Volumen óptimo de irradiación en programas de quimio-radioterapia

Es frecuente observar en el CMPEL una masa mediastínica voluminosa asociada a atelectasia parcial pulmonar que condiciona un volumen grande de irradiación limitando la dosis total. Es motivo de debate actual el volumen de irradiación adecuado en CMPEL, planteándose dos cuestiones principales: ¿Debe realizarse irradiación electiva ganglionar?, y ¿Debe incluirse el volumen tumoral pre-quimioterapia o post-quimioterapia?

Respecto a la primera pregunta, no existe un estudio prospectivo dirigido hacia el análisis de esta cuestión. Clásicamente, el volumen de irradiación incluía el tumor primario, el hilio ipsilateral, mediastino bilateral y ambas fosas supraclaviculares¹¹⁶. El empleo de campos limitados de irradiación ha sido posible por la introducción de regímenes de quimioterapia más intensivos y activos que tratan adecuadamente la enfermedad microscópica de las regiones ganglionares que no están macroscópicamente afectas. En un estudio de Turrisi y col.¹¹⁷, la irradiación electiva fue limitada al volumen tumoral macroscópico identificado mediante CT, mediastino bilateral e hilio ipsilateral. No se irradiaron las fosas supraclaviculares no afectas por tumor. En un estudio fase II multicéntrico holandés en el que se incluyeron 36 pacientes, el volumen de irradiación se limitó a la enfermedad tumoral macroscópica (tumor primario y ganglios afectados), con un margen de 2 cm¹¹⁸. Los autores objetivaban recurrencia local en 6 pacientes, todas ellas en el campo de irradiación. Uno de los argumentos principales a favor de la irradiación limitada es la potencial reducción de la toxicidad (esofagitis y neumonitis, principalmente) esperada al combinar quimioterapia y radioterapia. Por tanto, y aunque faltan datos que lo confirmen, en el momento actual parece más recomendable administrar altas dosis de radioterapia sobre el tumor primario y los ganglios afectados más que irradiar empleando volúmenes grandes, con un riesgo de compromiso del control local de la enfermedad bajo.

La segunda cuestión sobre qué volumen tumoral considerar como blanco, si el previo a la quimioterapia o el que el paciente presenta tras la administración de la misma, ha sido analizada en tres estudios fundamentalmente, estudios cuyas conclusiones son contrarias a las obtenidos en dos análisis retrospectivos de la década de los 80 que alertaban de un incremento en las recidivas locales cuando se utilizaban campos de irradiación reducidos^{116,119}. Un estudio prospectivo del SWOG aleatorizó a los pacientes que alcanzaron respuesta parcial o estabilización tras quimioterapia a recibir radioterapia con un volumen grande de tratamiento (volumen tumoral pre-quimioterapia más mediastino), o a ser irradiados con un volumen reducido (volumen tumoral post-quimioterapia con un margen de 2 cm), seguido de quimioterapia adyuvante¹²⁰. Todos los pacientes recibieron radioterapia con un descanso programado (30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas, y después de 2 semanas de descanso otros 30 Gy en 12 fracciones). La tasa de recurrencia local fue similar en ambos grupos: 32% en el grupo de volumen pre-quimioterapia, y 28% en el grupo de volumen post-quimioterapia. En un estudio retrospectivo del NCCTG (*North Central*

Cancer Treatment) y de la *Mayo Clinic*, la mitad de los pacientes recibieron radioterapia sobre el volumen pre-quimioterapia y la otra mitad sobre el volumen residual tras dicho tratamiento sistémico¹²¹. La mayoría de las recurrencias locales objetivadas ocurrieron dentro del campo de irradiación, hecho que respalda el uso de volúmenes post-quimioterapia. El tercer estudio que concluye de forma similar a los dos anteriores es el publicado por Arriagada y col.¹²², tras comparar pacientes tratados incluyendo el volumen tumoral más 1-1,5 cm de margen frente a volumen tumoral con menos de 1 cm de margen. Los autores no encontraron diferencias ente ambos grupos de pacientes. Otros estudios más recientes que utilizan técnicas de planificación más sofisticadas, sugieren que el diseño de volúmenes de irradiación post-quimioterapia es factible porque las recurrencias observadas tienden a ser locales más que marginales al campo de irradiación^{123,124}.

En resumen, los resultados de los estudios de los que se dispone actualmente sugieren que es apropiado tratar el volumen tumoral post-quimioterapia.

1.3. Dosis total óptima de irradiación

La dosis total recomendada en CMPEL ha sido relativamente poco estudiada en la literatura. Clásicamente, el CMPEL ha sido tratado con dosis más bajas de radiación que el CMPLA, por la radiosensibilidad intrínseca de este tumor. Sin embargo, aunque se observaban tasas altas de respuesta, el control local duradero era muy pobre. Además de un mejor control local, dosis más altas de irradiación se asocian con un mejor control sistémico de la enfermedad, como se muestra en un estudio retrospectivo del Massachusetts General Hospital. En este estudio se obtuvo un mejor control local cuando la dosis de radioterapia se incrementaba de 30 Gy a 50 Gy¹²⁵. Un estudio aleatorizado demostró que la dosis de 37,5 Gy es superior a 25 Gy en términos de control local¹²⁶. Posteriormente, el *Cancer and Leukemia Group B* intentó definir la máxima dosis tolerada (MDT) simultánea con cisplatino-etopósido cuando se administraba después de tres ciclos de quimioterapia de inducción con ciclofosfamida-cisplatino-etopósido. Analizaron también dos fraccionamientos diferentes, uno convencional a 2 Gy por fracción una vez al día y otro hiperfraccionado con 1,5 Gy dos veces al día. La toxicidad limitante fue esofagitis aguda grado 4 o superior (29% con el esquema hiperfraccionado y 33% con el esquema convencional), y la MDT fue 45 Gy en el esquema hiperfraccionado y 70 Gy en la irradiación convencional. La mediana de supervivencia en los pacientes tratados con fraccionamiento convencional fue 29,8 meses (36% vivos a 6 años) comparado con 24 meses en el grupo hiperfraccionado (20% vivos a 6 años)¹²⁷.

La mejor tasa de control local observada en los estudios publicados no supera el 70%, motivo por el cual se han diseñado estudios que exploren un incremento de la dosis de irradiación. De esta forma, el *ECOG* y *NCI* han propuesto recientemente un estudio aleatorizado que compara 45 Gy hiperfraccionados respecto a 70 Gy convencionales. Existen estudios desarrollados en cáncer no microcítico pulmonar que han demostrado que es factible administrar dosis más altas de irradiación en el tórax con quimioterapia simultánea utilizando campos conformados tridimensionalmente, y por lo tanto puede ser también factible y extrapolable en CMP.

1.4. Fraccionamiento óptimo de la irradiación

Por último, la rápida proliferación conocida de las células del CMP ha sido la justificación para la puesta en marcha de estudios que contemplan un hiperfraccionamiento acelerado (1,5 Gy dos veces al día administrando la dosis total en 3 semanas). Cuatro estudios aleatorizados fase III han comparado la radioterapia convencional frente al hiperfraccionamiento en programas en los que la irradiación se integra con la quimioterapia (Tabla 7). La supervivencia a 5 años de la radioterapia hiperfraccionada con quimioterapia concurrente supera el 20%^{105;117;123}. El estudio del *North American Intergroup 0096*¹¹⁷ comparó 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy una vez al día con 45 Gy en 30 fracciones de 1,5 Gy dos veces al día en 3 semanas. La quimioterapia consistió en 4 ciclos de cisplatino-etopósido administrados de forma concurrente. Se demostró un beneficio a 5 años del grupo de pacientes tratados con hiperfraccionamiento tanto en control local (64% vs 48%), como en supervivencia (26% vs 16%), con un incremento en toxicidad esofágica grado 3 (26% vs 11%) sin observarse diferencias en otro tipo de toxicidad. En este estudio, la dosis administrada en el grupo control (45 Gy en 25 fracciones) se considera una dosis baja, incapaz de esterilizar enfermedad voluminosa.

El *North Central Cancer Treatment Group* junto con el grupo de la *Mayo Clinic* también comparó un fraccionamiento convencional respecto a tratamiento hiperfraccionado, pero con diferencias en el régimen de hiperfraccionamiento y diseño global del estudio^{123;128}. En ambos grupos de pacientes la radioterapia se administró simultáneamente con el cuarto y quinto ciclo de quimioterapia. El tratamiento estándar fue 50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy en más de cinco semanas, y el tratamiento hiperfraccionado consistió en 48 Gy a 1,5 Gy dos veces al día con una interrupción programada del tratamiento de 2,5 semanas (*split*) después de los primeros 24 Gy. No se encontraron diferencias significativas en control local ni supervivencia en ambos grupos de pacientes. La crítica a este estudio es que en realidad no es un tratamiento acelerado porque no se acorta el tiempo global de tratamiento por la introducción de un *split* que puede afectar a los resultados finales del estudio, y que durante ese

periodo de tiempo de descanso programado se puede producir la repoblación de las células tumorales. Un estudio prospectivo aleatorizado fase III comparando el hiperfraccionamiento acelerado con el fraccionamiento convencional hasta alcanzar un dosis próxima a la máxima tolerable podría esclarecer si la dosis total administrada es tan importante como el tiempo global en el que se realiza tratamiento del CMPEL. Por tanto, la radioterapia hiperfraccionada parece ser más eficaz que la radioterapia convencional a dosis intermedias, pero también la más tóxica, y debe ser administrada sólo en una población seleccionada de pacientes. Se requieren más estudios para llegar a la conclusión de cuál es la dosis y el fraccionamiento óptimos. Se ha activado un estudio fase III promovido por el CALGB y la RTOG en el que se compara 45 Gy. (1,5 Gy b.i.d en 3 semanas) con 4 ciclos etopósido y cisplatino, frente a 70 Gy (2 Gy al día en 7 semanas) con 4 ciclos etopósido y cisplatino, y 61,2 Gy (técnica de boost concomitante) con 4 ciclos etopósido y cisplatino.

1.5. Estudios combinados de quimioterapia y radioterapia en marcha

A raíz de los resultados de dos importantes estudios aleatorizados comunicados por Turrisi y col.¹¹⁷ y Takada y col.¹⁰⁶, la quimioterapia concurrente (cisplatino y etopósido) con radioterapia hiperfraccionada (45 Gy en 3 semanas) ha sido considerada el estándar en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de CMPEL con buen estado general en Estados Unidos y en Europa. Pero desde que se diseñaron estos dos estudios, ha habido progresos tanto en la técnica de irradiación con el desarrollo de la RT-3D y de la IMRT, como en la combinación de la misma con nuevos agentes citostáticos con mayor potencia radiosensibilizadora como taxanos, irinotecán, topotecán, ifosfamida, talidomina e inhibidores del VEGF. En este sentido, el NCI (*National Cancer Institute*) ha puesto en marcha diversos estudios, predominantemente fase I y II, siendo de interés el empleo de altas dosis de irradiación en la mayoría de ellos. Entre estos estudios, se encuentra el LLCG-STUDY 12 (fase III de quimioterapia/radioterapia ± talidomida), el CANNCIC-BR20 (fase II con quimioterapia/radioterapia ± ZD6474),

Tabla 7. Estudios aleatorizados fase III con radioterapia hiperfraccionada en CMPEL

Autor (Ref.)	N	Quimioterapia	Radioterapia	Supervivencia Global 5 años (%)	Esofagitis grado 3-4 (%)
Jeremic ¹⁰⁵	103	CbE	54Gy, 1,5Gy bid, s 1-4	30,0	15
			54Gy, 1,5Gy bid, s 6-9	15,0	13
Takada ¹⁰⁶	228	PE	45Gy, 1,5Gy bid, s 1-3	23,7	9
			45Gy, 1,5Gy bid, tras s 10	18,3	4
Turrisi ¹¹⁷	417	PE	45Gy, 1,5Gy bid, s 1-3	26,0	32
			45Gy, 1,8Gy Co, s 1-5	16,0	16
Bonner ¹²³	262	PE	48Gy, 1,5Gybid, s13-14 y 17-18	22,0	12,3

Cb: Carboplatino; E: etopósido; P: Cisplatino; bid: dos veces al día; s: semana; Co: convencional

el CLAGB-30206 (fase II con cisplatino e irinotecán seguido de carboplatino-etopósido y radioterapia), el RTOG-0241 (fase II con irinotecán y cisplatino con radioterapia torácica), el NCCTG-N9923 (fase II con topotecán y paclitaxel antes y después de altas dosis de radioterapia con cisplatino, etopósido y amifostine concurrente), el SWOG-S0222 (fase II con inducción con tirapazamina, cisplatino y etopósido con radioterapia concurrente seguido de consolidación con cisplatino y etopósido), el RTOG-0239 (fase II con cisplatino y etopósido combinado con altas dosis de radioterapia torácica acelerada), y el NCCTG-952053 (fase II con cisplatino y etopósido y altas dosis de radioterapia hiperfraccionada). La supervivencia global del 29% a 5 años de este estudio es un dato positivo, aunque la recurrencia de la enfermedad dentro del campo de irradiación (34%) continúa siendo un problema en estos pacientes¹²⁹, problema que los autores sugieren que podría resolverse empleando nuevas técnicas de radioterapia fruto de los avances tecnológicos (RT-3D, IMRT, radiocirugía).

1.6. Irradiación craneal profiláctica en CMPEL

Las metástasis cerebrales son frecuentes en el CMP. Alrededor del 50%-60% de los pacientes que obtienen respuesta completa después de quimioterapia de inducción, desarrollarán metástasis cerebrales en los 2 años siguientes, y un 20%-30% de estas metástasis serán la única localización metastásica de la enfermedad¹³⁰. Estos hallazgos provienen de diversos estudios que analizaron el papel de dosis moderadas de irradiación profiláctica craneal (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) en pacientes sin enfermedad cerebral conocida como tratamiento de la enfermedad metastásica cerebral oculta. Entre ellos, se encuentran dos grandes estudios aleatorizados prospectivos que han analizado tanto el beneficio terapéutico como la neurotoxicidad de la PCI en pacientes con CMPEL en respuesta tras quimioterapia^{130,131}. El estudio de un grupo francés, incluye un total de 505 pacientes provenientes de dos ensayos paralelos (PCI-85 y PCI-88) aleatorizados a recibir o no PCI tras obtener respuesta completa a quimioterapia¹³¹. La mayoría de los pacientes recibieron 24 Gy en 8 fracciones de 3 Gy cada una. Los resultados mostraron una importante reducción en la recurrencia cerebral tanto exclusiva como global de los pacientes que recibieron PCI (39% vs. 57%, y 40% vs. 59%, respectivamente, $p < 0,0001$), sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global. Los efectos adversos tardíos fueron similares en ambos grupos de tratamiento. En el estudio multicéntrico aleatorizado desarrollado en el Reino Unido (UK-02) en 314 pacientes¹³², se observó una reducción en las recurrencias cerebrales desde el 52% hasta el 29% ($p = 0,002$) en los pacientes que recibieron PCI frente a los que no lo recibieron, sin diferencia en cuanto a supervivencia.

Los resultados de un meta-análisis que incluye siete estudios aleatorizados que han analizado el valor de la PCI en pacientes que obtienen respuesta completa después de quimioterapia (enfermedad limitada predominantemente) muestran una reducción de recurrencias cerebrales del 50%, y un beneficio en supervivencia a 3 años del 5%¹³³. La magnitud de este beneficio en supervivencia es similar al que se consigue con la administración de la radioterapia en el CMPEL 100. Se identificaron mejores resultados con una dosis de radiación en torno a 30-36 Gy (2 Gy por fracción) respecto a 20 Gy, aunque la dosis no

fue una variable de aleatorización. En este meta-análisis no se evaluó la neurotoxicidad, que es un tema de debate intenso en la actualidad, no existiendo ninguna evidencia estadística que justifique el incremento de neurotoxicidad en pacientes tratados con PCI, sobretudo en tratamientos que utilizan dosis por fracción inferiores a 3 Gy y en los que se evita la administración simultánea de quimioterapia neurotóxica como han confirmado los resultados de dos estudios prospectivos que incluyen valoración neurológica de los pacientes antes de la irradiación^{131,132}. Actualmente, un estudio fase III multicéntrico internacional está estudiando cuál es el esquema dosis-fracción óptimo de la PCI, comparando la dosis estándar de 25 Gy en 10 fracciones de 2,5 Gy respecto a 36 Gy en 18 fracciones de 2 Gy o 36 Gy en 24 fracciones b.i.d.¹³⁴.

En resumen, las guías de tratamiento del CMPEL recomiendan la PCI como parte del abordaje terapéutico en los pacientes que alcanzan respuesta completa o casi completa de la enfermedad ya que mejora la supervivencia, si bien, queda por establecer cuál es la dosis y el fraccionamiento idóneos, así como cuál es el momento óptimo de integración con la quimioterapia.

2. Enfermedad extensa (CMPEE)

Dos tercios de los pacientes con CMP debutan con enfermedad diseminada. El manejo inicial de estos pacientes es la quimioterapia, quedando reservada la radioterapia para el tratamiento de las metástasis cerebrales, enfermedad torácica voluminosa o sintomática, y enfermedad visceral u ósea sintomática. Aunque no está establecido de manera estándar, aquellos pacientes con buen estado general y poca carga tumoral, se pueden beneficiar en términos de supervivencia global de abordajes iniciales más agresivos de quimioterapia y radioterapia. Así lo demuestran los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado que evalúa la administración de cisplatino y etopósido (EP) con o sin radioterapia hiperfraccionada y carboplatino y etopósido concurrentes diariamente¹³⁵. La supervivencia a 5 años de los pacientes que, tras 3 ciclos de quimioterapia con EP alcanzaron respuesta completa en la enfermedad metastásica y respuesta parcial o completa en la enfermedad pulmonar, recibieron radioterapia hiperfraccionada torácica (54 Gy b.i.d. en 36 fracciones) fue superior que la de los pacientes no irradiados (9,1% vs. 3,7%, $p = 0,041$).

En cuanto al controvertido papel de la PCI en CMPEE, recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase III de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) y del *Lung Cancer Group* con cerca de 300 pacientes con CMPEE en respuesta tras quimioterapia aleatorizados a recibir o no PCI¹³⁶. La PCI reduce la incidencia de metástasis cerebrales en el grupo de pacientes que la reciben, y prolonga tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global, sin que los efectos adversos ocasionados por la PCI hayan influido en la calidad de vida del paciente de forma estadísticamente significativa. Los autores recomiendan que la PCI forme parte del tratamiento estándar de los pacientes con CMPEE que hayan respondido a la quimioterapia.

3. Conclusiones

La integración de la radioterapia, tanto torácica como holocraneal, con la quimioterapia en el tratamiento del CMPEL

ha contribuido no sólo en incrementar el control local y cerebral de la enfermedad, respectivamente, sino también en mejorar la supervivencia. Aunque los estudios aleatorizados realizados para establecer cuál es el timing óptimo para integrar la quimioterapia con la irradiación no han obtenido conclusiones consistentes, parece que los datos clínicos orientan hacia modelos terapéuticos que combinan de forma precoz la quimio-radioterapia concurrente. La introducción de nuevos agentes en enfermedad limitada y su combinación con la radioterapia es otro de los campos en desarrollo actualmente. Por otra parte, el desarrollo tecnológico con la introducción de la irradiación torácica conformada, permite elevar la dosis sobre el tumor sin incrementar los efectos adversos. La PCI y la radioterapia torácica en enfermedad extensa deben ser consideradas en aquellos pacientes que obtienen respuesta completa sistémica y una respuesta torácica completa o parcial y que tienen buen estado general, ya que han mostrado beneficio en supervivencia.

Bibliografía

- Pérez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Pérez-Tamayo R et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980;45:2744-53.
- Pérez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:1091-99.
- Pérez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:539-47.
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J Med* 1990;323:940-45.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Jr., Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl.Cancer Inst.* 1996;88:1210-15.
- Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann.Intern.Med* 1990;113:33-38.
- Pérez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987;59:1874-81.
- Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl.Cancer Inst.* 1995;87:198-205.
- 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.
- Komaki R, Scott CB, Sause WT, Johnson DH, Taylor SG, Lee JS et al. Induction cisplatin/vinblastine and irradiation vs. irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588. Radiation Therapy Oncology Group. Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:537-44.
- Sause, W. T., Kolesar, P., Taylor, S., Johnson, D., Livingston, R., and Komaki, R. Five year results: Phase III trial of regional advanced unresectable non-small-cell lung cancer, RTOG 8808/ECOG 4588/SWOG 8992. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, 453a. 1998.
- Arriagada, R., Le Chevalier, T., Rekeciewicz, E., Quoix, E., Cremoux, H., and Douillard, J. Y. Cisplatin-based chemotherapy (CT) in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): late analysis of a french trial in 353 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, 446a. 1997.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M et al. Radiotherapy alone versus 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;83:417-23.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994;10 Suppl 1:S239-S244.
- Crino L, Latini P, Meacci M, Corgna E, Maranzano E, Darwish S et al. Induction chemotherapy plus high-dose radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann.Oncol* 1993;4:847-51.
- Mattson K, Holsti LR, Holsti P, Jakobsson M, Kajanti M, Liippo K et al. Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:477-82.
- Planting A, Helle P, Drings P, Dalesio O, Kirkpatrick A, McVie G et al. A randomized study of high-dose split course radiotherapy preceded by high-dose chemotherapy versus high-dose radiotherapy only in locally advanced non-small-cell lung cancer. An EORTC Lung Cancer Cooperative Group trial. *Ann.Oncol* 1996;7:139-44.
- Van Houtte P, Klastersky J, Renaud A, Michel J, Vandermoten G, Nguyen H et al. Induction chemotherapy with cisplatin, etoposide and vindesine before radiation therapy for nonsmall-cell lung cancer. A randomized study. *Antibiot.Chemother.* 1988;41:131-37.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
- 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.
- 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;125:723-29.
- Schaake-Koning C, van den BW, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, Van Houtte P et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J Med* 1992;326:524-30.
- Blanke C, Ansari R, Mantravadi R, Gonin R, Tokars R, Fisher W et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1995;13:1425-29.
- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, III, Weick JK et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.
- Albain, K. S., Crowley, J. J., Turrisi, A. T., Gandara, D. R., Farrar, D. R., and Clark, J. Concurrent cisplatin/etoposide plus radiotherapy (PE+RT) for pathologic stage (pathTN) IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): a Southwest Oncology Group (SWOG) phase II study (S9019). *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, 446a. 1999.

26. Furuse K, Fukuoka 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;17:2692-99.
27. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-17.
28. Curran, W. J., Scott, C., Langer, C. J., Komaki, R., Lee, J. S., and Hauser, S. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22, 621a (abstract 1159). 2003.
29. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87-98.
30. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191-98.
31. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698-704.
32. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, Pollinger B, Gosse H, Willner J et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4397-404.
33. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, Jr. et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004-10.
34. Curran, W. J., Scott, C., Bonomi, P., Choy, H., Travis, P., and Haluschak, J. Initial report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: Randomized 3-arm phase II study of paclitaxel (T), carboplatin (C) and thoracic radiation (TRT) for patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, 312a (Abstract 1244). 2001.
35. Bonomi, P., Curran, W. J., and Choy, H. Randomized 3-arm phase II study of paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer. Report of locally advanced multi-modality protocol (LAMP)-ACR 427. *Lung Cancer* 41 (Suppl. 2), S77. 2003.
36. Constine LS, Williams J, Morris M, Rubin P, Okunieff P. Late effects of cancer treatment on normal tissues. In: Perez CA, Brady L, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and practice of radiation oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2003. p. 357-90.
37. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, Emami B, Komaki R, Fisher B et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 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;42:469-78.
38. Roach M, III, Gandara DR, Yuo HS, Swift PS, Kroll S, Shrieve DC et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995;13:2606-12.
39. 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.
40. Yamada M, Kudoh S, Hirata K, Nakajima T, Yoshikawa J. Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:71-75.
41. Werner-Wasik M, Scott C, Graham ML, Smith C, Byhardt RW, Roach M, III et al. Interfraction interval does not affect survival of patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy: a multivariate analysis of 1076 RTOG patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:327-31.
42. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pencil K, Rossi M, Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother.Oncol* 2005;75:157-64.
43. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Absence of cervical radiation myelitis after hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced, unresectable, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Cancer Res.Clin Oncol* 2001;127:687-91.
44. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N et al. No thoracic radiation myelitis after spinal cord dose > or = 50.4 Gy using 1.2. Gy b.i.d. fractionation in patients with Stage III non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy. *Lung Cancer* 2002;35:287-92.
45. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY et al. ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1183-90.
46. Emami B, Purdy JA, Manolis J, Barest G, Cheng E, Coia L et al. Three-dimensional treatment planning for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:217-27.
47. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
48. Ettinger, D. S., Cox, J. D., and Ginsberg, R. NCCN non-small cell lung cancer practice guidelines. *National Comprehensive Cancer Network. Oncology* 10 (suppl), 81-111. 2002.
49. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda: 1993.
50. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda: 1999.
51. Emami B. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy In Bronchogenic Carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:92-97.
52. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, Burt M, Leibel S, Burman C et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother.Oncol* 1997;44:17-22.
53. Leibel SA, Armstrong JG, Kutcher GJ, Zelefsky MJ, Burman CM, Mohan R et al. 3-D conformal radiation therapy for non-small cell lung carcinoma. Clinical experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Front Radiat Ther.Oncol* 1996;29:199-206.
54. Hazuka MB, Turrisi AT, III, Lutz ST, Martel MK, Ten Haken RK, Strawderman M et al. Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:273-84.
55. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, Normolle DP, Todd RF, III, Littles JF et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using

- three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001;19:127-36.
56. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Martel MK, Pu AT et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1079-85.
 57. Graham MV, Purdy JA, Harms W, Bosch W, Wasserman T, Perez CA. Survival and prognostic factors of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with definitive three-dimensional (3D) radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:166.
 58. Sibley GS, Mundt AJ, Shapiro C, Jacobs R, Chen G, Weichselbaum R et al. The treatment of stage III nonsmall cell lung cancer using high dose conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1001-07.
 59. Sibley, G. S., Maguire, P. D., Anscher, M. A., Light, K., Antoine, P., and Marks LB. High-dose accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer: 7360 cGy and beyond. Proceedings of the 41nd Annual ASTRO meeting 45 (suppl), 241. 1999.
 60. Marks LB, Sibley G. The rationale and use of three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer. *Chest* 1999;116:539S-45S.
 61. Bahri S, Flickinger JC, Kalend AM, Deutsch M, Belani CP, Sciarba FC et al. Results of multifield conformal radiation therapy of non-small-cell lung carcinoma using multileaf collimation beams. *Radiat Oncol Investig.* 1999;7:297-308.
 62. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, Deschesne K, Moore DT, Johnson H et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:348-56.
 63. Morris, D. E., Rosenman, J. G., Halle, J., Hensing, T. A., Limentani, S., Fraser, R., and Socinski, M. A. Induction chemotherapy followed by dose-escalated thoracic 3-dimensional conformal radiation therapy to 90 Gy with concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(2, Supplement), S138. 2003.
 64. Sim S, Rosenzweig KE, Schindelheim R, Ng KK, Leibel SA. Induction chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:660-65.
 65. Bradley, J. D., Deasy, J. O., Purdy, J. A., Wasserman, T., Graham, M. V., Ieumwananonthachai, N., and Lockett, M. A. Gross tumor volume is an independent predictor of survival in non-small cell lung carcinoma patients treated with conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(3 (Suppl 1)), 129-130. 2003.
 66. Lee SW, Choi EK, Lee JS, Lee SD, Suh C, Kim SW et al. Phase II study of three-dimensional conformal radiotherapy and concurrent mitomycin-C, vinblastine, and cisplatin chemotherapy for Stage III locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:996-1004.
 67. Moreno Jimenez, M., Aristu, J., Arbea, L, Garrán C., Cambeiro, M., López-Picazo, J. M., Nagore, G., and Matínez-Monge, R. Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (LAD-NSCLC): Influence of clinical and dosimetric parameters on patterns of failure and survival. *European Journal of Cancer Supplements* 3(2 [abst.1380]), 399. 2005.
 68. Moreno Jimenez, M., Aristu, J., Arbea, L, Garrán C., Cambeiro, M., López-Picazo, J. M., Nagore, G., and Matínez-Monge, R. Radiation pneumonitis following combined modality therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (LAD-NSCLC) including three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT): analysis of clinical and dosimetric prognostic factors. *European Journal of Cancer Supplements* 3(2 [Abst. 1142]), 330. 2005.
 69. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-29.
 70. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-59.
 71. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1-9.
 72. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2003;55:724-35.
 73. Bradley JD, Hope A, El N, I, Apte A, Lindsay PE, Bosch W et al. A Nomogram to Predict Radiation Pneumonitis, Derived from a Combined Analysis of RTOG 9311 and Institutional Data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007.
 74. Stephens RJ, Girling DJ, Bleeheh NM, Moghissi K, Yosef HM, Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, MO disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br.J Cancer* 1996;74:632-39.
 75. Weisenburger T, Gail M. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986;315:1377-81.
 76. Emami B, Perez CA. Lung, Principles and practice of radiation oncology. New York: 1992.
 77. Liengswangwong V, Bonner JA. The potential importance of elective nodal irradiation in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Rad Oncol* 2000;10:308-14.
 78. Williams TE, Thomas CR, Jr., Turrisi AT, III. Counterpoint: better radiation treatment of non-small cell lung cancer using new techniques without elective nodal irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:315-23.
 79. Pu AT, Harrison AS, Robertson JM, Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK. The toxicity of elective nodal irradiation in the definitive treatment of non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:196.
 80. Belderbos JS, De Jaeger K, Heemsbergen WD, Baas LJ, Boersma JV, Lebesque JV. Interim analysis of a phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer (NSCLC) using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;51:345.
 81. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:681-85.
 82. Senan S, Burgers S, Samson MJ, van Klaveren RJ, Oei SS, van Sornsen dK et al. Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non-small-cell lung cancer? Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:999-1006.
 83. Sorensen P, Hansen O. The location of recurrences in patients with non-small cell lung cancer treated with involved field irradiation. *Lung Cancer* 2000;29:171.
 84. van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MR, Schuchhard-Schipper R, Joosten H, Senan S. What margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility into involved-field radiotherapy for lung cancer? *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002;53:1211-15.
 85. Graham, M. V., Winter, K., and Purdy, J. A. Preliminary results of a Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG 9311), a dose escalation study using 3D conformal radiation therapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* (51 [3 Suppl 1]), 19-20. 2001.
 86. Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James AE et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volu-

- me) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 2003;41:207-14.
87. Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318-28.
 88. Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in non-small cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother.Oncol* 2004;71:123-25.
 89. Mac MM, Hicks RJ, Everitt S. Role of PET-CT in the optimization of thoracic radiotherapy. *J Thorac.Oncol* 2006;1:81-84.
 90. Manning K, Tepfer B, Goldklang G, Loyd R, Garimella P, Halkar R. Clinical Practice Guidelines for the Utilization of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Selected Oncologic Applications: Suggestions from a Provider Group. *Mol. Imaging Biol* 2007.
 91. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-34.
 92. Murshed H, Liu HH, Liao Z, Barker JL, Wang X, Tucker SL et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1258-67.
 93. Grills IS, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Wong JW, Kestin LL. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:875-90.
 94. Derycke S, De Gerssem WR, Van Duyse BB, De Neve WC. Conformal radiotherapy of Stage III non-small cell lung cancer: a class solution involving non-coplanar intensity-modulated beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:771-77.
 95. Rietzel E, Chen GT, Choi NC, Willet CG. Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1535-50.
 96. Franklin WA, Vee R, Hirsch FR, Helfrich BA, Bunn PA, Jr. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin.Oncol* 2002;29:3-14.
 97. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:21-26.
 98. Murren JR, Turrisi AT, Pass H. Small Cell Lung Cancer, In: De Vita V, Helman S, Rosenberg S, editors. *Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 810-43.
 99. Perry MC, Eaton WL, Probert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N.Engl.J Med*. 1987;316:912-18.
 100. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N.Engl.J Med* 1992;327:1618-24.
 101. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-95.
 102. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, Taylor SA, Giri PG, Weiss GB et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990;8:892-98.
 103. Thomas CR, Jr., Giroux DJ, Janaki LM, Turrisi AT, III, Crowley JJ, Taylor SA et al. Ten-year follow-up of Southwest Oncology Group 8269: a phase II trial of concomitant cisplatin-etoposide and daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33:213-19.
 104. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-44.
 105. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.
 106. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-60.
 107. Perry MC, Herndon JE, III, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998;16:2466-67.
 108. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Aarhus Lung Cancer Group. J Clin Oncol* 1997;15:3030-37.
 109. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, Panoussaki E, Pavlidis N, Kalofonos HP et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann.Oncol* 2001;12:1231-38.
 110. Gregor A, Drings P, Burghouts J, Postmus PE, Morgan D, Sahmoud T et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997;15:2840-49.
 111. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006;24:3823-30.
 112. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1057-63.
 113. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-45.
 114. Huncharek M, McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist*. 2004;9:665-72.
 115. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane.Database.Syst.Rev*. 2005;CD004700.
 116. Perez CA, Krauss S, Bartolucci AA, Durant JR, Lowenbraun S, Salter MM et al. Thoracic and elective brain irradiation with concomitant or delayed multiagent chemotherapy in the treatment of localized small cell carcinoma of the lung: a randomized prospective study by the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer* 1981;47:2407-13.
 117. Turrisi AT, III, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N.Engl.J Med* 1999;340:265-71.

118. Baas P, Belderbos JS, Senan S, Kwa HB, van Bochove A, van Tinteren H et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Br.J Cancer* 2006;94:625-30.
119. White JE, Chen TT, McCracken J. The influence of radiation therapy quality control on survival, response and sites of relapse in oat cell carcinoma of the lung: preliminary report of a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1982;50:1084-90.
120. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600.
121. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Eagan RT et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:496-502.
122. Arriagada R, Pellae-Cosset B, Ladron de Guevara JC, el Bakry H, Benna F, Martin M et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in limited small cell lung cancer: analysis of local chest recurrences. *Radiother.Oncol* 1991;20:91-98.
123. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2681-91.
124. Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD, Su JQ, Diegert FA, Mailliard JA et al. Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1994;12:70-76.
125. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:307-10.
126. Coy P, Hodson I, Payne DG, Evans WK, Feld R, MacDonald AS et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:219-26.
127. Choi NC, Herndon JE, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, Bernard S et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3528-36.
128. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:943-51.
129. Schild SE, Bonner JA, Hillman S, Kozelsky TF, Vigliotti AP, Marks RS et al. Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53). *J Clin Oncol* 2007;25:3124-29.
130. Arriagada R, and Le Chevalier T. Randomized trial of prophylactic cranial irradiation (PCI) for patients with small cell lung cancer (SCLC) in complete remission. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994(13). 1994.
131. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur.J Cancer* 1997;33:1752-58.
132. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl.Cancer Inst.* 1995;87:183-90.
133. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N.Engl.J Med* 1999;341:476-84.
134. Le Pechoux, C. Why a new Prophylactic Cranial Irradiation (WP) trial in small cell lung cancer (SCLC): From the meta-analysis on PCI in SCLC complete responders to an international trial on PCI dose (PCI99). *Lung Cancer* 29 [Suppl 1], 159. 2000.
135. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-99.
136. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N.Engl.J Med.* 2007;357:664-72.
137. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Matthews JW, Harms WB. Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:993-1000.
138. Bhatnagar A, Flickinger JC, Bahri S, Deutsch M, Belani C, Luke-tich JD et al. Update on results of multifield conformal radiation therapy of non-small-cell lung cancer using multileaf collimated beams. *Clin.Lung Cancer* 2002;3:259-64.
139. Pottgen C, Eberhardt W, Bildat S, Stuben G, Stamatis G, Hillejan L et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial. *Ann.Oncol* 2002;13:403-11.
140. Wu VW, Kwong DL, Sham JS. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004;71:201-06.
141. Moreno M, Aristu J, Ramos LI, Arbea L, López-Picazo JM, Cambeiro M et al. Predictive factors for radiation-induced pulmonary toxicity after three-dimensional conformal chemoradiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Trans Oncol* 2007;9:596-602.