

# Carcinoma no microcítico de pulmón. Supervivencia y factores pronósticos del tratamiento radioterápico

J. Jaén Olasolo<sup>a</sup>, E. Alonso Redondo<sup>a</sup>, A. León Jiménez<sup>b</sup> y A. Rueda Ramos<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

<sup>b</sup>Sección de Neumología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

<sup>c</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

**OBJETIVO:** Analizar los resultados de la radioterapia en el carcinoma no microcítico de pulmón y las características clínicas y terapéuticas que pueden influir en ellos.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Sobre una base poblacional de 109 pacientes, 87 cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. Recibieron radioterapia torácica sobre el volumen tumoral macroscópico y áreas de drenaje linfático, en fraccionamiento convencional. El 61 % recibió, además, tratamiento sistémico con citostáticos.

**RESULTADOS:** La distribución por estadios fue: 33% (28/87) I + II; 20% (18/87) IIIA, y 47% (41/87) IIIB. La dosis media de radioterapia fue de 66,7 Gy (intervalo de confianza [IC] del 95%, 65-67). Consiguió la remisión clínica completa el 22% (18/87), de los cuales la mitad recidivó posteriormente; el 26% (21/87) obtuvo una remisión parcial y el 52% (42/87) no respondió. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia actuarial, según la estadificación y respuesta tumoral. La mediana de supervivencia para estadios I + II fue de 29 meses (IC del 95%, 19-39); para los IIIA, de 22 meses (IC del 95%, 16-28), y para los IIIB, de 16 meses (IC del 95%, 12,20). Las complicaciones más frecuentes fueron las cutáneas, esofágicas y pulmonares, con una baja incidencia de toxicidad grado 3 (inferior al 3%) y ausencia de grado 4.

**CONCLUSIONES:** No se encontraron diferencias en la supervivencia según la edad, localización tumoral y tipo histológico. El control local de la enfermedad influyó decisivamente en la supervivencia de estos pacientes.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón. Radioterapia. Quimioterapia.

Non-small cell lung cancer. Survival after radiotherapy and prognostic factors

**OBJECTIVE:** To analyze the results of radiotherapy for non-small cell lung cancer and identify the clinical and therapeutic variables that might influence prognosis.

**PATIENTS AND METHODS:** In a population base of 109 patients, 87 met the enrollment criteria. The patients received thoracic radiotherapy over the macroscopic tumor volume and lymph drainage areas, using conventional fractions. Systemic cytostatic therapy was also given to 61 % of the patients.

**RESULTS:** Staging was as follows: 33% (28/87) I and II, 20% (18/87) IIIA and 47% (41/87) IIIB. The mean radiotherapy dose was 66.7 Gy (95% CI, 65-67). Full clinical remission was achieved by 22% (18/87), half of whom later suffered recurrences. Partial remission was achieved by 26% (21/87). No response was observed in 52% (42/87). Statistically significant differences in actuarial survival rates were found for staging and tumor response. Mean survival for stages I and II was 29 months (95% CI, 19-39), for IIIA it was 22 (95% CI, 16-28) months, and for IIIB 16 months (95% CI, 12-20). The most common complications were cutaneous, esophageal and pulmonary, with a low incidence of grade 3 toxicity (less than 3%) and absence of grade 4.

**CONCLUSIONS:** No differences in survival were observed for age, tumor location or histological type. Local control of the disease decisively influenced patient survival.

**Key words:** Lung cancer. Radiotherapy. Chemotherapy.

## Introducción

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer, responsable del 30% de esas muertes. Su incidencia y mortalidad están aumentando en los países mediterráneos, donde se considera que estamos

al comienzo de una auténtica "epidemia" de cáncer de pulmón, en relación con el hábito de fumar<sup>1</sup>. En este contexto los varones españoles fueron los que sufrieron mayores incrementos<sup>2</sup>. Además, la supervivencia estimada a los 5 años de los pacientes con cáncer de pulmón es de tan sólo el 13%, sin que estas oscuras perspectivas hayan cambiado sustancialmente en los últimos 25 años<sup>3</sup>. Todo ello da idea de la magnitud sociosanitaria del problema.

El tratamiento de elección del carcinoma no microcítico de pulmón, para los estadios I y II, y probablemente para los IIIA, es la cirugía. Sin embargo, menos de la

Correspondencia: Dr. J. Jaén Olasolo.  
 Servicio de Oncología Radioterápica.  
 Hospital Universitario Puerta del Mar.  
 Avda. Ana de Vía, 21. 11009 Cádiz. España.  
 Correo electrónico: jjaen@hpm.sas.junta-andalucia.es

Recibido: 27-12-2001; aceptado para su publicación: 17-9-2002.

tercera parte de los pacientes intervenidos para una resección de su carcinoma de pulmón está viva después de 5 años<sup>4</sup>. Cuando la cirugía no es posible por la comorbilidad asociada, o bien es rechazada por el paciente, el tratamiento alternativo es la radioterapia (RT).

El tratamiento de los tumores localmente avanzados, considerados irreseccables (fundamentalmente estadios IIIA *bulky* y IIIB), ha sido tradicionalmente la RT, si bien con escasos resultados. En la última década, hemos asistido a un importante esfuerzo en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. De un lado, el progreso tecnológico nos permite actualmente administrar dosis más altas, hasta hace poco impensables, sin un incremento paralelo de sus efectos negativos en los tejidos sanos. De otro, la aplicación de múltiples sesiones diarias de RT, con acortamiento del tiempo total de tratamiento, ha demostrado mayor eficacia que los fraccionamientos convencionales<sup>5-7</sup>.

Otra línea de investigación es el empleo de citostáticos. Empíricamente, la quimioterapia (QT) potenciaría el efecto local de la RT sobre el tumor y actuaría sobre la afectación subclínica a distancia (micrometástasis). En 1995 el Grupo Cooperativo del Cáncer no microcítico de pulmón publicó un metaanálisis con datos de 52 estudios aleatorizados (9.387 pacientes) en el que se observaba una mejora de la supervivencia con regímenes de QT basados en platino del orden del 4% a los dos años cuando se añadían a la RT<sup>8</sup>. Otros metaanálisis, como el de Marino et al<sup>9</sup> en Italia (1.887 pacientes) y Pritchard y Anthony<sup>10</sup> en EE.UU. (2.589 pacientes), ofrecen datos similares.

Nuestro objetivo ha sido estudiar los resultados de la RT en términos de respuesta tumoral, supervivencia y toxicidad, así como las características clínicas y terapéuticas que pueden influir en los mismos.

## Material y método

### Pacientes

Se analizaron los resultados terapéuticos de los pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón que recibieron tratamiento radioterápico de intencionalidad radical, en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, entre los años 1996 y 2000, ambos inclusive.

De acuerdo con el protocolo diagnóstico de nuestro centro, en todos los casos fueron practicadas, al menos, estas exploraciones: analítica de sangre, radiografía torácica convencional, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen superior, fibrobroncoscopia, pruebas funcionales respiratorias y gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada si la FEV<sub>1</sub> era inferior al 80% del valor teórico. Otras pruebas (ecografía abdominal, gammagrafía ósea, TAC o radiografía magnética nuclear [RMN] cerebral, radiografía ósea, citologías por punción, etc.) sólo se solicitaron ante la sospecha clínica, por los métodos descritos anteriormente, de afectación de estos órganos, y cuando su confirmación pudiera modificar la actitud terapéutica.

La estadificación se realizó de acuerdo con el Sistema Internacional de Clasificación Revisado para el Cáncer de Pulmón<sup>11</sup> adoptado en 1997 por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>12</sup> y la Union International Contre le Cancer (UICC), y en 1998 por la SEPAR<sup>13</sup>. En la tabla I se describe

TABLA I  
Estadificación

	T1	T2	T3	T4	Total
N0	8	17	2	6	33
N1	1	-	1	3	5
N2	2	5	11	18	36
N3	2	5	4	2	13
Total	13	27	18	29	87

la distribución por estadios T y N de nuestros pacientes: el 33% (28/87) se encontraba en estadios I y II (28 y 5%, respectivamente), el 20% (18/87) en estadio IIIA y el 47% (41/87) en estadio IIIB.

Los criterios utilizados para incluir a los pacientes en un programa de RT radical en nuestro centro fueron los siguientes: *a)* diagnóstico histológico de certeza; *b)* buen "estado funcional" ( $\geq 70\%$  en la escala de Karnofsky<sup>14</sup> o bien  $\leq 2$  en la escala de la ECOG<sup>15</sup>); *c)* ausencia de pérdidas de peso superiores al 10% en los últimos 6 meses, achacables directamente a la neoplasia; *d)* ausencia de infección pulmonar incontrolada; *e)* adecuada reserva funcional respiratoria, similar a la descrita para el cálculo posquirúrgico<sup>16-18</sup>, pero referida al volumen pulmonar a irradiar, y *f)* tumores de tamaño igual o inferior a 6 cm, en ausencia de derrame pleural maligno o metástasis.

Aparte de los criterios mencionados previamente, y sobre una base poblacional de 109 pacientes, 22 de ellos salieron del estudio en aras de obtener una muestra más homogénea, de acuerdo con los siguientes criterios de exclusión: *a)* tres (3%) no alcanzaban un período de seguimiento mínimo de 6 meses; *b)* 6 (5%) recibieron dosis de irradiación consideradas "insuficientes" para un tratamiento radical (por debajo de 50 Gy), y *c)* 13 pacientes (12%) fueron excluidos por haber sido intervenidos (9 RT de la recidiva posquirúrgica y 4 RT preoperatoria).

## Tratamiento

**Radioterapia.** La planificación del tratamiento radioterápico se realizó en todos los casos a partir de imágenes de TAC y, a partir del año 1998, se generalizó el uso de inmovilizadores de espuma rígida (cuna alfa), simulación virtual basada en TAC helicoidal (General Electric<sup>®</sup>) y dosimetría tridimensional (Render-Plan 3D<sup>®</sup>). El plan terapéutico más habitual consistió en dos puertas de entrada conformadas y opuestas sobre las lesiones macroscópicas conocidas y áreas de drenaje linfático, hasta una dosis de alrededor de 44 Gy. Estas últimas (irradiación nodal electiva) no se irradiaron cuando el cálculo dosimétrico de los parámetros  $V_{20}$  y  $V_{30}$  (porcentaje de parénquima pulmonar sano que recibe una dosis de, al menos, 20 y 30 Gy, respectivamente) resultó superior al 37 y el 18%, respectivamente<sup>19,20</sup>. Posteriormente se emplearon puertas de entrada oblicuas, para mantener la dosis en médula espinal por debajo de su umbral de tolerancia (45 Gy), hasta dosis totales del orden de 65-70 Gy. El fraccionamiento de dosis utilizado fue siempre de tipo convencional, es decir, de 1,8-2 Gy por fracción y día, 5 fracciones a la semana, tratándose todos los campos todos los días.

**Tratamiento sistémico.** La QT se utilizó en los estadios IIIA y IIIB, y se excluyó a aquellos pacientes con

edad avanzada, negativa o contraindicación específica. De forma anecdótica (tres pacientes) se empleó en estadios iniciales con tamaño tumoral grande.

### Metodología

Para el análisis de la toxicidad aguda y tardía por RT se utilizaron los criterios del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)<sup>21</sup>. La respuesta tumoral se evaluó radiológicamente (TAC helicoidal) según los criterios del grupo del Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)<sup>22</sup>.

Las comparaciones entre grupos de variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba de la t Student y de las variables categóricas mediante la prueba de la  $\chi^2$ . Las curvas de supervivencia se construyeron de acuerdo con el método de Kaplan-Meier<sup>23</sup> y las diferencias entre curvas de supervivencia se compararon mediante los tests de Breslow<sup>24</sup> y Mantel-Cox (test de rangos logarítmicos)<sup>25</sup> para datos censados. El análisis multivariante de factores pronósticos respecto a la supervivencia se realizó mediante el modelo de Cox<sup>26</sup> de riesgos proporcionales. Todos los valores de p se calcularon a dos colas.

### Resultados

La muestra objeto del estudio está compuesta por 87 pacientes (96% varones) de una edad media de 64 años (rango, 35-82; intervalo de confianza [IC] del 95%, 61-66). La localización anatómica más habitual fue el lóbulo superior (70%), seguida del lóbulo inferior (13%), bronquio principal (12%) y lóbulo medio (5%). En cuanto al estudio anatomopatológico, el tipo histológico más frecuente fue el de carcinoma epidermoide (54%); el 22% fue adenocarcinoma; 19 pacientes (22%) fueron diagnosticados de carcinoma no microcítico, sin poderse especificar más; los dos pacientes restantes (2%) presentaban un carcinoma bronquioalveolar y un carcinoma indiferenciado de células grandes, respectivamente.

Todos recibieron tratamiento radioterápico, en fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy por fracción, 5 fracciones semanales), con una dosis media de 66,7 Gy (IC del 95%, 65-67). La unidad de terapia más utilizada (62%) fue un acelerador lineal de electrones (Saturno 41<sup>®</sup>), y en el 38% se usó una unidad de telecobaltoterapia (Theratron 80<sup>®</sup>).

Un total de 53 pacientes (61%) recibió tratamiento sistémico con citostáticos; 37 (43%) de forma previa a la radioterapia (QT neoadyuvante) y 16 (18%) de forma sincrónica (QT concurrente), frente al 39% que recibió tratamiento exclusivamente radioterápico. En la tabla II se recogen las características clínicas y terapéuticas de ambos grupos. Destaca la diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en cuanto a la distribución por estadios, con tumores más avanzados en el grupo tratado con QT. También se encontraron diferencias en la edad de ambos grupos; tenían los pacientes tratados con RT sola una edad (media de 71 años) significativamente mayor que los que recibieron RT y QT (media de 59 años).

TABLA II  
Características de los pacientes, según el tratamiento sistémico

Características	RT + QT (n = 53)	RT (n = 34)	Diferencia
Edad	59 (55-62)	71 (69-73)	$p < 0,05^a$
Histología			
Epidermoide	25 (47%)	22 (65%)	
Adenocarcinoma	13 (25%)	6 (17%)	NS
No microcítico	14 (26%)	5 (15%)	
Otros	1 (2%)	1 (3%)	
Estadio			
I y II	3 (6%)	25 (73%)	
III A	12 (23%)	5 (15%)	$p < 0,05^b$
III B	37 (71%)	3 (9%)	
IV	-	1 (3%)	
Dosis de RT (Gy)	66 (65-67)	67 (66-68)	NS
Unidad de terapia			
Co-60	18 (34%)	15 (44%)	NS
ALE	35 (66%)	19 (56%)	

<sup>a</sup>Valor de p a dos colas de la prueba de la t de Student; <sup>b</sup>valor de p de la prueba de la  $\chi^2$ . RT: radioterapia; QT: Quimioterapia; ALR: acelerador lineal de electrones; NS: no significativo.

### Respuesta tumoral, supervivencia y toxicidad

El 22% de los pacientes (18/87) obtuvo una remisión clínica completa. En su posterior evolución recidivó la mitad, en su mayor parte (7/9) con metástasis; de ellos, tres enfermos presentaban además recidiva locoregional. El 26% (21/87) obtuvo una respuesta parcial y el 52% (42/87) no presentó respuesta apreciable, o incluso progresó. No se apreciaron diferencias significativas en las respuestas, según el tratamiento sistémico.

La supervivencia actuarial global a los tres años fue del 50%, con una mediana de 16 meses (IC del 95%, 4-28 meses). Al final del estudio permanecía vivo el 42% de los pacientes; el 32%, con enfermedad y el 10%, libres de enfermedad, con un período de seguimiento mínimo de 6 meses.

Se realizó, de manera "exploratoria", un análisis de regresión multivariante de Cox, tomando como posibles factores pronósticos todas las características clínicas descritas anteriormente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia con respecto a la edad, localización anatómica y tipo histológico. Tampoco respecto al tratamiento sistémico, si bien los pacientes tratados con QT, aunque más jóvenes, tenían tumores más avanzados. Sí se encontraron diferencias entre los distintos estadios clínicos y según el grado de regresión tumoral.

En la figura 1 se presentan las curvas de supervivencia de los pacientes, separados por estadios. Se juntaron para el análisis los estadios I y II, dado el bajo número (3/87) de pacientes con estadio II. Las medianas de la supervivencia fueron de 29 meses (IC del 95%, 19-39) para los estadios I y II; de 22 meses (IC del 95%, 16-28) para el estadio III A, y de 16 meses (IC del 95%, 12-20) para el estadio III B. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Breslow  $p = 0,012$ ; Mantel-Cox  $p = 0,002$ ). También se encontraron diferencias en la supervivencia (Breslow  $p = 0,0001$ ; Mantel-Cox  $p = 0,0002$ ) según la respuesta tumoral (fig. 2). La mediana de supervivencia de los pacientes

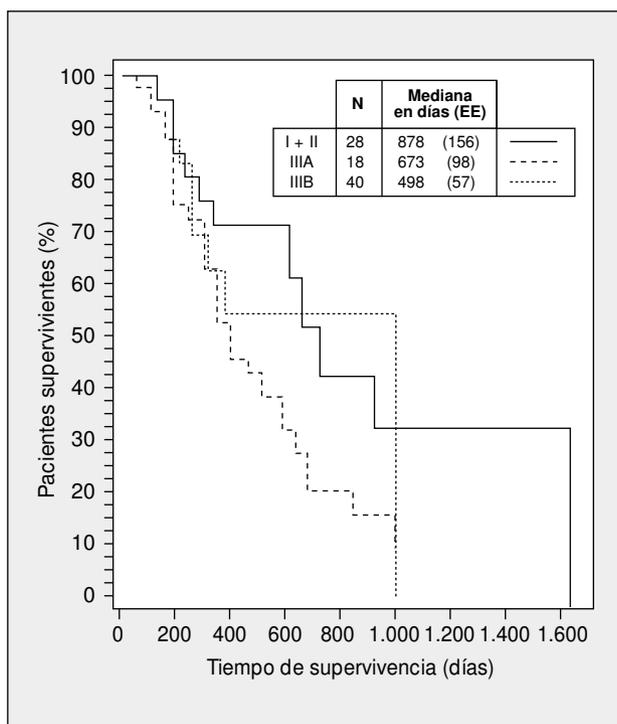


Fig. 1. Supervivencia actuarial por estadios clínicos. N: número de casos en cada grupo; EE: error estándar. Diferencias significativas: Breslow  $p = 0,012$ ; Mantel-Cox (prueba de rangos logarítmicos)  $p = 0,002$ .

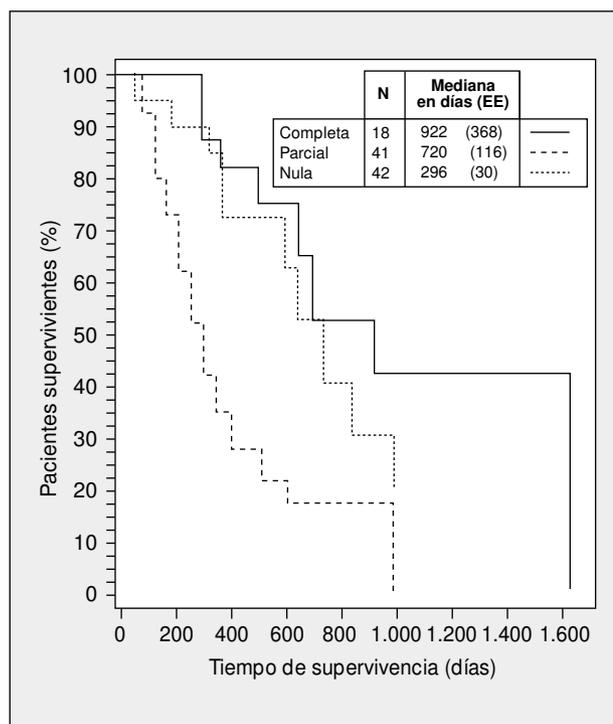


Fig. 2. Supervivencia actuarial según la respuesta clínica. N: número de casos en cada grupo; EE: error estándar. Diferencias significativas: Breslow  $p = 0,0001$ ; Mantel-Cox (prueba de rangos logarítmicos)  $p = 0,0002$ .

que obtuvieron una regresión tumoral completa fue de 30 meses (IC del 95%, 6-53); de 24 meses (IC del 95%, 16-32) entre los que obtuvieron una respuesta parcial, y de 10 meses (IC del 95%, 8-12) para los que no respondieron al tratamiento.

Los efectos secundarios agudos fueron reversibles, en su mayoría leves y consistentes en radiodermatitis (97%), esofagitis (51%), neumonitis (21%) y edema laríngeo (1%). La toxicidad tardía registrada fue exclusivamente cutánea (53%) y pulmonar (3%). La iatrogenia grado 3 no superó el 2% (tabla III). Los pacientes tratados con RT y QT presentaron mayor incidencia ( $p < 0,05$ ) de complicaciones esofágicas y pulmonares que los tratados con RT sola.

### Discusión

El grupo de pacientes con enfermedad “técnicamente resecable”, es decir, estadios I y II, tuvo una supervivencia mediana de alrededor de dos años y medio. Si bien esta cifra puede parecer inferior a otras series ex-

clusivamente quirúrgicas<sup>27-30</sup>, se ha de tener en cuenta que existe un importante sesgo en esta comparación. Dada la discrecionalidad de las contraindicaciones quirúrgicas, la cirugía inevitablemente “selecciona” a un subgrupo de mejor pronóstico, constituido por pacientes más jóvenes, con tumores menos agresivos y con menos enfermedades concurrentes de gravedad<sup>31</sup>. Aunque cualquier tratamiento no quirúrgico de estos pacientes lo consideramos, hoy por hoy, menos eficaz, sin embargo, el único estudio aleatorizado que compara cirugía y radioterapia data del año 1963 y se refiere tan sólo a 58 pacientes; la supervivencia a los 4 años fue significativamente mayor en el grupo quirúrgico, aunque sólo en el subgrupo con carcinoma epidermoide<sup>32</sup>. La pregunta que puede suscitarse es si con las modernas técnicas de RT se puede obtener resultados similares a la cirugía, al menos en algún subgrupo de estos pacientes.

Los pacientes en estadios IIIA y IIIB presentaron supervivencias (mediana de 22 y 16 meses, respectivamente) similares a otras series publicadas de características parecidas<sup>33-39</sup>. La mayoría de estos enfermos (84%) recibió también tratamiento sistémico.

La toxicidad objetivada fue moderada, destacando la baja incidencia de iatrogenia grado 3 (por debajo del 3%) y ausencia de grado 4. Los órganos involucrados fueron la piel, el esófago, el pulmón y la laringe. La toxicidad aguda más relevante desde el punto de vista clínico (grados 2-3), dejando aparte la cutánea, fue la esofagitis (21%), probablemente sobredimensionada por la contribución de la QT.

TABLA III  
Toxicidad posradioterapia

Órgano	Toxicidad aguda			Toxicidad tardía		
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Piel	81 (93%)	2 (2%)	2 (2%)	26 (30%)	29 (33%)	
Esófago	26 (30%)	18 (20%)	1 (1%)			
Pulmón	16 (18%)	3 (3%)			1 (1%)	2 (2%)
Laringe	1 (1%)					

La edad, el tipo histológico y la localización anatómica no influyeron en la supervivencia. Tampoco el tratamiento sistémico, si bien la QT se empleó en un subgrupo de pacientes que, aunque más jóvenes, presentaban tumores más avanzados. No se valoraron otros factores de valor pronóstico ya reconocido, como la pérdida de peso, el "estado funcional"<sup>40</sup> o el tamaño tumoral, por estar ya incorporados a nuestros criterios de inclusión. Este último constituye un factor pronóstico de mayor importancia que el estadio, tanto para la respuesta tumoral como para la supervivencia, en los enfermos tratados exclusivamente con RT<sup>41,42</sup>.

Como conclusión, el control locoregional de la enfermedad continúa siendo la piedra de toque en estos pacientes. Así se deduce de las diferencias altamente significativas en la supervivencia, dependiendo de la respuesta tumoral, con medianas de 30, 24 y 10 meses, según la respuesta fuera completa, parcial o nula, respectivamente. Es por ello por lo que hay que insistir en la generalización del uso de fraccionamientos de dosis "radiobiológicamente más eficaces" y de las nuevas técnicas radioterápicas (RT conformada, de intensidad modulada de dosis, etc.) siguiendo la filosofía de "mayores dosis sobre menores volúmenes". La incorporación habitual al diagnóstico de técnicas de biología molecular y "morfológicas", como la tomografía por emisión de positrones, probablemente nos permitirá seleccionar, en el futuro, a subgrupos de pacientes susceptibles de ser tratados con esquemas multimodales específicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Albente G, Pollan M, De la Iglesia P, Ruiz M. Characterization of the lung cancer epidemic in the European Union (1970-1990). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:813-20.
- Bonfill X, Moreno C, Prada G, Rivero E, Rue M. Lung cancer mortality among males of Catalonia and Spain compared with other European countries between 1975-77 and 1987-89. *Int J Cancer* 1996;65:751-4.
- American Cancer Society. *Cancer facts & figures -1997*. Atlanta: American Cancer Society, 1997.
- Humphrey EW, Smart CR, Winchester DP, et al. National survey of the pattern of care for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:837-43.
- Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiation Oncol* 1999;52:137-48.
- Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomised clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:259-67.
- Liao Z, Komaki R, Stevens C, Kelly J, Fossella F, Lee JS, et al. Twice daily irradiation increases locoregional control in patients with medically inoperable or surgically unresectable stage II-IIIb non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:558-65.
- Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *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;125:723-9.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
- Lung. En: American Joint Committee on Cancer, editor. *AJCC cancer staging manual*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; p. 127-37.
- Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998;34:437-52.
- Kamofsky DA, Buchenal JH. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press, 1949; p. 191-205.
- Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960;11:7-33.
- Cordiner A, De Carlo F, De Gennaro R, et al. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic surgery for bronchial carcinoma. *Angiology* 1991;42:985-9.
- Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:947-55.
- Giordano, Calgagni ML, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. *Chest* 1997;111:1542-7.
- M 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;45:323-9.
- Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-9.
- Pérez CA, Brady LW. Overview. In: Pérez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992; p. 1-63.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc* 1958;55:457-81.
- Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing k samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika* 1970;57:579-94.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports* 1966;50:163-70.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Statist Soc* 1972;34(series B):187-220.
- Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. *Semin Surg Oncol* 1990;6:248-54.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:440-7.
- García-Yuste M, Matilla JM, Duque JL, Heras F, Cereza LJ, Ramos G. Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón: evaluación comparativa de los sistemas de estadificación de 1986 y 1997. Resultados en 500 pacientes consecutivos. *Arch Bronconeumol* 2000;36:245-50.
- Calvo V, Padilla J, París F, Blasco E, Pastor J, García A. Supervivencia posquirúrgica en el estadio II del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. *Arch Bronconeumol* 2001;37: 19-26.
- Lederle FA, Niewoehner DE. Lung cancer surgery. A critical review of the evidence. *Arch Intern Med* 1994;154:2397-400.
- Morrison R, Deeley TJ, Cleland WP. The treatment of carcinoma of the bronchus: a clinical trial to compare surgery and supervoltage radiotherapy. *Lancet* 1963;1:683-4.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433

JAÉN OLASOLO J, ET AL. CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN. SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

- trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-5.
34. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117: 358-64.
  35. Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:119-30.
  36. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-60.
  37. Robert F, Spencer SA, Childs HA, Zhang R, Meredith RF, Wheeler RH, et al. Concurrent chemoradiation therapy with cisplatin and paclitaxel for locally advanced non-small cell lung cancer: long-term follow-up of a phase I trial. *Lung Cancer* 2002;37:189-99.
  38. Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, Lee JS, Movsas B, Sause W. Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: long-term follow-up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:548-57.
  39. Kim TY, Yang SH, Lee SH, Park YS, Im YH, Kang WK, et al. A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:238-43.
  40. Aisner J, Hansen HH. Commentary: current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;65: 979-86.
  41. Werner-Wasik M, Xiao Y, Pequignot E, Curran WJ, Hauck W. Assessment of lung cancer response after nonoperative therapy: tumor diameter, bidimensional product, and volume. A serial CT scan-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:56-61.
  42. Ball DL, Smith J, Wirth A, Mac Manus MP. Failure of stage to predict survival in patients with non-small cell lung cancer treated by radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Actas de 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society for Therapeutic*