

Pautas clínicas OIEA:

Manejo del cáncer pulmonar en países de recursos limitados: pautas para el tratamiento apropiado

El artículo original fue publicado en:

IAEA clinical guidelines

Lung cancer management in limited resource settings: Guidelines for appropriate good care.

Fergus R. Macbeth^(a), , Raymond P. Abratt^(b), Kwan H. Cho^(c), Richard J. Stephens^(d), Branislav Jeremic^(e), for the International Atomic Energy Agency

(a) National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff, UK, (b)University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa, (c)Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea, (d) Medical Research Council Clinical Trials Unit, London, UK, (e)International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria.
Radiotherapy and Oncology 82 (2007), 123-131. Copyright Elsevier, 2007.

Radiotherapy and Oncology Homepage: <http://www.thegreenjournal.com/>

Este artículo corresponde a una traducción del original publicado en “Radiotherapy and Oncology” 82 (2007) 123-131. Su traducción al español y difusión al America Latina ha sido autorizada por el Editor en Jefe de Radiotherapy and Oncology así como por ELSEVIER.

La reproducción de este material esta limitada al propósito para el cual se concedió la autorización. Aunque se obtuvo autorización por ELSEVIER para la traducción, la misma no ha sido revisada por ELSEVIER antes de su publicación.

La traducción y difusión de este material se realiza en el marco del proyecto **ARCAL RLA6/058**.

Responsables: G. Zelada (Chile), R. Delgado (Bolivia), E. Rosenblatt (OIEA).

RESÚMEN:

El cáncer pulmonar es la causa principal de muerte por cáncer en el mundo y está convirtiéndose en un problema creciente en los países en desarrollo. Es importante que, en países donde los recursos en salud son limitados, éstos se usen en forma más eficaz y eficiente. Los autores, con el apoyo del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), realizaron un resumen de la evidencia actual en base a pautas clínicas existentes basadas en evidencia, revisiones sistemáticas publicadas y meta-análisis, así como la revisión de publicaciones recientes, con el fin de emitir recomendaciones sobre el tratamiento no quirúrgico de los pacientes con cáncer de pulmón.

Asimismo, se elaboraron tablas que resumen las diferentes opciones de tratamiento para grupos específicos de pacientes, el mejor uso de los recursos disponibles y el probable beneficio clínico adicional de cada opción. Estas tablas pueden ser usadas para evaluar costo-efectividad y el ajuste de diferentes intervenciones en un sistema particular de salud y/o para desarrollar guías clínicas de tratamiento locales.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es globalmente la neoplasia más frecuente con 1.35 millones de casos nuevos por año (2002), lo cual representa el 12,4% de todos los casos nuevos de cáncer por año [39]. Es también la causa más común de muerte por cáncer, con 1.18 millones de muertes, o 17,6% del total [39]. Se ha notado un cambio geográfico en la incidencia debido a un patrón cambiante en el uso del tabaco en el mundo en desarrollo. En 1980 la proporción de cáncer de pulmón en el mundo en vías de desarrollo fue de 31%, pero en el año 2002 aumentó en un 50%, una tendencia que se anticipa continuará aumentando [16].

Los países en vías de desarrollo tienen marcadamente menos recursos que el mundo desarrollado. El 20% de la población más rica del mundo usa el 83% de los recursos del mundo mientras que el 60% de la población más pobre sólo usa el 5% [54]. Incluso en los países desarrollados, los recursos pueden estar irregularmente distribuidos, con una relativa falta de recursos en algunas comunidades. Por ejemplo, la adquisición de un equipo de megavoltaje por unidad de población (100.000 personas) es proporcional al ingreso nacional bruto per-cápita, resultando en una menor disponibilidad per-cápita en los países pobres [29]. Por consiguiente, muchos pacientes con cáncer no tendrán acceso a tratamientos que son estándar en otros sitios. La importancia de la radioterapia en el tratamiento de las neoplasias, incluyendo el cáncer pulmonar, ha cobrado importancia recientemente en los países en vías de desarrollo [7].

Este documento ha sido preparado por un grupo técnico organizado y coordinado por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). Su objetivo es asistir a radio-oncólogos que manejan pacientes con cáncer pulmonar en un escenario con recursos limitados al tiempo de formular sus propias pautas locales. Esperamos que esto haga más fácil la evaluación de costo-efectividad en los tratamientos que requieren más recursos en comparación con aquellos esquemas de referencia básicos. Las decisiones respecto a prioridades locales podrán entonces tomarse en base a la evidencia, más que en base a impresiones personales, prácticas de moda o influencia de intereses comerciales. Este documento puede ayudar a radio-oncólogos que trabajan donde los recursos son limitados, como instrumento para gestionar mejores recursos.

Un equipo mínimo de personal, organización, servicios asociados (Ej. patología y radiología diagnóstica) y equipamiento especializado es requerido para esta práctica segura y para el desarrollo ulterior de servicios de radio-oncología. Si bien idealmente el tratamiento apropiado de

los pacientes con cáncer de pulmón debiera ser considerado independiente de los recursos disponibles, el manejo donde los medios están por debajo de un umbral básico, está fuera del alcance de este documento. Se ha considerado un nivel mínimo de equipamiento para tratamiento no quirúrgico, un equipo de megavoltaje de Cobalto-60 con planificación bidimensional y quimioterapia ambulatoria con agentes convencionales.

Se ha intentado identificar un esquema de tratamiento mínimo aceptable, que pueda ser administrado en un servicio de oncología con acceso a los recursos básicos, y luego se describen los recursos necesarios, para tratamientos más sofisticados y generalmente de terapia más intensiva, así como los riesgos y beneficios que ellos representan para los pacientes. No hemos intentado cuantificar en montos estas diferentes opciones terapéuticas; los costos variarán dependiendo de factores tales como los tipos de cambio internacionales y los salarios. El equipamiento y las drogas son generalmente costosos en países en desarrollo, debido a que sus precios están regidos por tasas internacionales, mientras que los salarios estarán en relación a las tasas locales.

Una dificultad que reconocemos abiertamente, es que la mayoría de las investigaciones, especialmente las que involucran nuevas técnicas, equipamiento y drogas, han sido realizadas en países donde generalmente no se limitan los recursos. Por consiguiente, la interpretación y aplicación de esta evidencia debe estar basada en el entendimiento de la transferencia de técnicas de tratamientos a otras situaciones.

Las pautas no son restrictivas y no deben ser usadas para reemplazar la experiencia y el criterio clínicos. La evaluación individual del paciente es una parte muy importante del tratamiento del cáncer pulmonar, y las decisiones clínicas siempre deben tener en cuenta las condiciones del paciente para el tratamiento, su nivel funcional general (performance status PS) y la presencia de co-morbilidades.

MÉTODOS

Los autores se reunieron durante dos días en la sede del OIEA en Viena (Marzo 9-10, 2006) durante los cuales se acordaron los métodos de trabajo y la principal tarea fue redactar un borrador.

Las recomendaciones fueron realizadas en base a guías clínicas recientes en idioma inglés [6, 36, 40, 52] las que incluyeron revisiones sistemáticas y consistentes de la evidencia publicada en investigación. Esta evidencia fue suplementada por otras revisiones recientes, meta-análisis e investigaciones, que siguiendo el formato de la reunión, fueron circulando secuencialmente a través de los miembros del grupo.

Hemos asumido la existencia de disponibilidad de recursos adecuados en patología e imagenología diagnóstica para permitir una adecuada agrupación de los pacientes de acuerdo a la histología y su adecuada estadificación.

Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)

Los pacientes con SCLC son clasificados en aquellos con enfermedad limitada (LD), generalmente definida como: “la enfermedad que está confinada a un hemitórax y ganglios linfáticos regionales y que puede ser incluida en un campo de radiación externa razonable” [52], y aquellos con enfermedad extensa (ED). Los exámenes mínimos de diagnóstico para establecer el estadio son: examen clínico, radiografía de tórax, pruebas de función hepática y ecografía

hepática. Si estos demuestran que el paciente tiene enfermedad extendida (ED) no hay justificación para una tomografía axial computada (TAC) de tórax. Sin embargo, una TAC de tórax y abdomen superior si está fácilmente disponible es un método más exacto para determinar la extensión de la enfermedad. La centellografía ósea y TAC (o la resonancia magnética nuclear - RMN) de cerebro debiera solicitarse sólo si hay indicaciones clínicas. Puede ser de utilidad usar los resultados antes mencionados, así como aquellos que determinan el estado funcional general, el sodio sérico y la deshidrogenasa láctica (DHL) para determinar un probable pronóstico usando una clasificación pronostica conocida [12]. El tratamiento intenso potencialmente curativo deberá sólo ser considerado en aquellos pacientes que tengan una buena clasificación pronóstica.

SCLC - Enfermedad Limitada.

El SCLC es quimio-sensible. En 1978 el uso de quimioterapia combinada con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina para pacientes con SCLC con enfermedad limitada resultó en una tasa de respuesta de 75% y un incremento en sobrevida de 3 a 12 meses comparado con pacientes no tratados [30]. El esquema de referencia actual es cisplatino y etopósido (PE) que es altamente activo en pacientes con SCLC. Un estudio que comparó PE con un esquema combinado sin cisplatino, en pacientes tanto con enfermedad limitada como extensa, encontró un incremento en la sobrevida media de 9.7 a 14.5 meses ($p = 0.001$) y un 12% de aumento en la sobrevida absoluta a 2 años con el esquema que contiene cisplatino [55]. Un meta-análisis ha demostrado que el beneficio con cisplatino, tanto en pacientes con enfermedad localizada como extendida, es independiente de la administración de etopósido con un aumento en la sobrevida a un año de 4.4 %, con un cociente de probabilidad (odds ratio) de 0.8 y $p = 0.002$ [46].

La radioterapia de consolidación al tórax, administrada post-quimioterapia, ha demostrado aumentar la tasa de sobrevida en pacientes con LD SCLC. Un meta-análisis demostró una reducción de un 14% en la tasa de mortalidad ($p = 0.001$) y una reducción relativa mayor en pacientes jóvenes comparado con pacientes mayores. El beneficio absoluto de sobrevida fue de 5.4% a 3 años [41,42]. La radioterapia al tórax puede ser administrada con campos paralelos y opuestos (AP/PA) planificados en un simulador, tratando el mediastino y el sitio del tumor con esquemas tales como 40 Gy en 15 fracciones, 45 Gy en 18 fracciones o 54 Gy en 27 fracciones con reducción de dosis a médula espinal (no mas de 45 Gy), ya sea con el uso de campos oblicuos o bloqueo de la médula espinal durante 2 a 3 fracciones.

En el pasado, la radioterapia de consolidación era realizada después de 4 o 6 ciclos de quimioterapia. Estudios más recientes han investigado el uso de radioterapia concomitante con quimioterapia y han reportado en forma consistente un aumento en la tasa de esofagítis severa con el tratamiento concomitante, especialmente si es que se da quimioterapia en base a antraciclínicos. La sincronización de la radioterapia en estos esquemas también ha sido investigada. Se han publicado tres meta-análisis y revisiones sistemáticas de este tópico, dos de los cuales [18,23] han demostrado una ventaja en la sobrevida con la administración temprana de radio-quimioterapia, mientras que el tercero [14] no lo demostró. El consenso actual favorece el uso de esquemas de radio-quimioterapia simultaneas en los cuales la radioterapia es administrada en forma temprana.

El esquema de tratamiento de radio-quimioterapia híper fraccionada (dos veces al día) acelerada, con 45 Gy en 30 fracciones en 3 semanas, también ha demostrado un aumento en la sobrevida [59], pero éste se asocia a cambios en el costo y problemas prácticos, así como un significativo incremento en la incidencia de esofagítis. No está claro si el beneficio en este estudio se debió al esquema de bi-fraccionamiento en sí mismo o a que la radioterapia fue acelerada y administrada

en un período más corto de tiempo que en el esquema prolongado de 45 Gy en 25 fracciones en 5 semanas. Una revisión sistemática [14] ha indicado que los mejores resultados están asociados a un tiempo global de tratamiento menor.

La irradiación profiláctica de cerebro (PCI) post quimioterapia beneficia a los pacientes con SCLC con Enfermedad Limitada que han tenido una respuesta completa (CR) a la quimioterapia [3,4]. Un meta-análisis demostró una reducción en el riesgo de muerte de 16% con PCI, que corresponde a un 5.4% de aumento de sobrevida a 3 años (15.3% en el grupo control comparado con un 20.7% en el grupo tratado) [4]. Se pueden usar dosis entre 24 y 30 Gy en fracciones de 2 Gy. Si bien no existe clara evidencia de neurotoxicidad tardía radio-inducida en el grupo tratado, la irradiación craneal profiláctica debe ser cuidadosamente considerada en pacientes mayores de 75 años o en aquellos con enfermedad cerebro-vascular conocida.

Estas recomendaciones están resumidas en la Tabla 1.

SCLC Enfermedad Extensa.

En este grupo de pacientes todo tratamiento será paliativo, ya que pocos pacientes sobreviven a largo plazo. La quimioterapia mejora los síntomas y aumenta la sobrevida media de 2 a 6 meses o más [30]. Los pacientes con un buen estado general (OMS PS 0-2) debieran recibir quimioterapia con un esquema combinado basado o no en cisplatino, ya que este agente no mejora la sobrevida en este grupo de pacientes [55]. Pacientes con un estado general pobre (OMS PS 3 o 4) tienen un alto riesgo de mortalidad temprana relacionada al tratamiento, pero si médico y paciente piensan que la quimioterapia es una opción, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados, y quizás administrar la quimioterapia inicial a dosis reducida.

La radioterapia debiera ser reservada para paliación, o si el paciente no es candidato para quimioterapia.

SCLC: tratamiento de segunda línea.

Es aceptable considerar un re-tratamiento con el mismo esquema de quimioterapia para pacientes que recaen más de 6 meses después de su quimioterapia de primera línea. La tasa de respuesta es la mitad de aquella vista en los pacientes que no han recibido quimioterapia. Otros esquemas de quimioterapia pueden ser usados si el paciente recaer en forma temprana (menos de 6 meses) y está en condiciones de recibir quimioterapia. La radioterapia paliativa con esquemas para NSCLC (ver Tabla 5) es siempre una opción posible.

Cáncer de células no pequeñas (NSCLC)

Estadios I y II

En esta situación la cirugía ofrece la mayor posibilidad de curación. Requiere considerar una cuidadosa determinación de riesgo en cuanto a que si el tumor es técnicamente resecable, y si el paciente está en condiciones de tolerar una cirugía mayor.

La evaluación inicial que incluye un examen físico, hemograma completo, pruebas de función hepática, bioquímica ósea y radiografía de tórax puede excluir a muchos pacientes debido a inoperabilidad, enfermedad metastática o co-morbilidad. Para el grupo restante lo mínimo

requerido debe ser una TAC de tórax y abdomen superior y una evaluación formal de la función respiratoria. Otros estudios como centellografía ósea y TAC (o RMN) de cerebro sólo debieran realizarse si hay síntomas y/o signos sugerentes de metástasis óseas o encefálicas. Sin embargo, dada la alta incidencia de metástasis encefálicas en pacientes con adenocarcinoma, debe considerarse en ellos un estudio imagenológico del cerebro.

El sistema de estadificación actualmente usado refleja el pronóstico post cirugía [35]; T1 es un tumor menor de 3 cm, y N1 indica presencia de ganglios linfáticos hiliares. En pacientes con estadio I, la tasa de supervivencia a 5 años para T1N0 es de 60% y para T2N0 es de 38%. En estadio II, la tasa de supervivencia a 5 años para T1N1 es de 34%, para T2N1 de 24% y para T3N0 de 22% [35].

Varios estudios randomizados han investigado si la quimioterapia adyuvante post operatoria basada en cisplatino es beneficiosa, y estos resultados han sido resumidos en una revisión reciente [44] y en dos meta-análisis que no han sido aún publicados en forma completa [11,43]. Si bien muchos de los estudios no mostraron un beneficio estadísticamente significativo para la quimioterapia adyuvante, en los mismos la tendencia generalmente favorece a la quimioterapia. Los resultados del mayor estudio (IALT) [56] fueron estadísticamente significativos. La tasa de supervivencia a 5 años con cirugía resultó aumentada del 40% al 45% con un cociente de riesgo (Hazard ratio) de 0.86 y un $p = 0.03$. Es por consiguiente, probable que haya un beneficio absoluto en la supervivencia de aproximadamente 5% a 5 años. Este beneficio necesita ser confrontado con el costo y toxicidad del tratamiento. Aunque es probable en base a la evidencia actual que los pacientes con estadios patológicos II y III sí se beneficien, esto es menos claro para aquellos con estadio I.

Los esquemas de quimioterapia basados en dos drogas incluyendo cisplatino debieran ser usados por 3 a 4 ciclos. Existe poca evidencia que el uso de un agente de tercera generación sea necesario.

La radioterapia post-operatoria parece ser perjudicial. El meta-análisis “PORT” demostró peor supervivencia en pacientes con estadio I y II con radioterapia post-operatoria [45], probablemente debido a muertes por radiotoxicidad tardía. Éste meta-análisis está basado sin embargo en un número de trabajos antiguos y las técnicas de RT han mejorado significativamente desde entonces. Si bien los posibles beneficios son desconocidos, la radioterapia post-operatoria puede ser considerada en pacientes con resección macroscópica incompleta.

Estas opciones están resumidas en la Tabla 2.

NSCLC Estadios I y II médicamente inoperables.

Pacientes con T1N0 o T2N0, que no son aptos para cirugía debido a co-morbilidades (“médicamente inoperables”), debieran ser evaluados para radioterapia radical “curativa”. No hay estudios randomizados que comparen diferentes esquemas. Una revisión sistemática ha resumido los estudios no randomizados [49] y hay publicaciones recientes [24,28], todas las cuales sugieren que este es un tratamiento eficaz y valioso. En situaciones donde un equipo quirúrgico de tórax no esté disponible o sea de un estándar no adecuado, puede ser también una opción para pacientes quirúrgicos.

Para tumores pequeños (hasta 4 cm de diámetro máximo) un esquema hipo fraccionado de 55-60 Gy en 20 sesiones puede ser usado en lugar del esquema convencional de 60 Gy en 30 fracciones. La “Radioterapia Hiperfraccionada Acelerada Continua”, (CHART por sus siglas en inglés) (54 Gy en 36 fracciones en 12 días consecutivos) ha demostrado ser segura y más efectiva

que el esquema de fraccionamiento convencional de radioterapia radical en este grupo de pacientes [50]. El esquema CHART puede resultar difícil de implementar debido a la logística de administrar radioterapia tres veces al día durante 12 días consecutivos sin interrupción de fin de semana.

La radioterapia debe ser planificada tomando en consideración la dosis al tejido pulmonar normal y a la médula espinal, con una disposición de campos de acuerdo a las capacidades de planificación. El uso de dos campos paralelos y opuestos significará que la dosis total será limitada por la tolerancia de la médula espinal. La utilización de campos de tratamiento más complejos aumentará la dosis al pulmón, y en estos casos la radioterapia deberá ser realizada sólo con equipos de megavoltaje, previa planificación en base a TAC. Si el sistema de planificación computarizado permite la obtención de histogramas dosis-volumen (DVH), el volumen de pulmón normal que recibe 20 Gy (V20) deberá mantenerse por debajo del 35% y la dosis media pulmonar por debajo de los 20 Gy, tomando en consideración la medición de la función pulmonar del paciente [21].

Estas opciones están resumidas en la Tabla 3.

NSCLC - Estadio III favorable. Pacientes aptos para tratamiento radical no quirúrgico.

Pacientes seleccionados, con volumen tumoral pequeño, derrame pleural no maligno, buen estado general (OMS PS 0-1), pérdida de peso menor del 10%, buena función respiratoria y bioquímica sanguínea normal pertenecen a este grupo y debieran ser tratados con radioterapia radical, como se describe arriba. La dosis al punto de referencia ICRU debiera estar en el rango de 55 Gy en 20 fracciones y 66 Gy en 33 fracciones. La tasa de sobrevida a 2 años está entre 12.5% y 24% [37]. Es difícil definir el máximo tamaño tumoral para el cual es razonable considerar una radioterapia radical, si bien resulta claro que los tumores mayores se asocian con una menor posibilidad de control local (ver discusión más adelante). La selección del paciente debiera ser determinada por los otros factores pronósticos y una valoración de si la radioterapia a dosis radical pueda resultar en una toxicidad pulmonar inaceptable.

Algunos pacientes pueden ser candidatos para radio-quimioterapia combinada. La radioterapia puede ser administrada concurrente con 2 ciclos de quimioterapia basada en 2 drogas siendo una de ellas el cisplatino o después de ésta (ej. cisplatino/etopósido). Estudios randomizados han demostrado en forma consistente una ventaja significativa en la sobrevida en pacientes tratados con radio-quimioterapia secuencial comparado con radioterapia sola [25, 38, 51], si bien la magnitud del efecto demostrado es variable. Una revisión Cochrane de estudios randomizados [48] y un meta-análisis basado en datos de pacientes individuales [5] sugieren que el tratamiento concomitante puede ser mejor que la radioterapia sola, la heterogeneidad de los estudios hace que esto permanezca incierto.

Estudios randomizados que han comparado radio-quimioterapia concurrente con secuencial han sugerido que la radio-quimioterapia concurrente puede dar mejores resultados [8, 19, 62] si bien la evidencia no es firme y el beneficio en sobrevida incierto. Existe sin embargo un aumento significativo en esofagitis actínica. Este tipo de terapia intensiva no debiera realizarse a no ser que existan recursos adecuados para manejar pacientes con un riesgo significativo de mayor toxicidad.

La cirugía post radioterapia no ha demostrado ser mejor que la radio-quimioterapia en este grupo de pacientes [2,60], y no debiera realizarse excepto como parte de un estudio prospectivo.

Estas opciones están resumidas en la Tabla 4.

NSCLC - Estadios IIIa y IIIb desfavorable, no apto para radioterapia radical.

Este grupo consiste en pacientes con compromiso ganglionar mediastinal extenso o tumores T3/T4 voluminosos, aquellos con otros factores pronósticos adversos tales como mal estado general, importante pérdida de peso o bioquímica sanguínea anormal y aquellos con pobre función pulmonar. El tratamiento aspira a lograr un control local hasta que las metástasis subclínicas se hagan evidentes, pero los tumores generalmente son tan grandes que el control local es poco probable y el único objetivo realista es un retardo en el crecimiento tumoral. Los tumores de 3.5 cm de diámetro tienen una tasa de control local del 50% después de radioterapia radical (50-60 Gy en 20-30 fracciones) y 50% de los pacientes con tumores de este tamaño desarrollan metástasis posteriormente. Los tumores más voluminosos se asocian con resultados inferiores [1].

Es lógico tratar a aquellos pacientes que ya tienen o que probablemente vayan a desarrollar síntomas torácicos significativos con radioterapia local paliativa. Un estudio recientemente actualizado de Cochrane ha mostrado que para pacientes con buena condición general dosis más altas de radioterapia local parecen estar asociada con una mejor sobrevida. El estudio más extenso que solo consideró pacientes con una buena condición general [33,34] mostró un aumento de 2 meses en la sobrevida media y un 5% de aumento en la sobrevida a 1 año (36% vs. 31%), para aquellos pacientes tratados con 39 Gy en 13 fracciones comparados con aquellos tratados con 17 Gy en 2 fracciones. Este régimen no dio un mayor alivio o un alivio de duración más prolongada de los síntomas locales y se asoció con una mayor esofagitis.

Sin embargo los pacientes deberían ser considerados para un tratamiento con un régimen de radioterapia paliativo de alta dosis para la enfermedad torácica localizada. Debe tenerse cuidado de no exceder la tolerancia a la radiación de la médula espinal al utilizar campos paralelos y opuestos (ver Tabla 5).

Estos pacientes también pueden beneficiarse con la quimioterapia de la misma manera que aquellos pacientes con enfermedad más avanzada (ver más abajo) pero se desconoce si existe un beneficio adicional de sobrevida además o por encima del alcanzado con la radioterapia paliativa con alta dosis.

NSCLC – Quimioterapia para pacientes con enfermedad en estadio IIIb y IV

Un meta análisis ha mostrado que la quimioterapia basada en cisplatino obtiene un modesto beneficio en pacientes en estadio III y IV y un buen nivel funcional general (OMS PS 0.1); se produce un incremento de 6 – 8 semanas en la sobrevida media y un 10% de aumento en la sobrevida a 1 año comparada con el mejor tratamiento sintomático [37]. También puede haber un mejoramiento en la calidad de vida. El uso de medicamentos más nuevos y más costosos, los así llamados medicamentos de tercera generación (docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, y gemcitabina), parecen mejorar los resultados. La combinación de cisplatino con uno de estos medicamentos de tercera generación puede mejorar a la vez la tasa de respuesta y la tasa de sobrevida a 1 año de un 20% a un 35%, comparada con el uso del cisplatino con un medicamento más antiguo [10, 20, 26], si bien no rotundamente [20]. Sin embargo estas cifras son en gran medida inferidas y no derivadas a partir de estudios randomizados con comparaciones directas. Algunas de las aparentes mejoras en los resultados puede deberse a la selección de pacientes y otros factores.

El agregar una tercera droga no mejora estos resultados. Un meta análisis ha demostrado que esto no aumenta la tasa de sobrevida pero si aumenta la toxicidad con mayor neutropenia, infección y mucositis [15].

Se han hecho intentos para reducir la toxicidad de la quimioterapia en el NSCL. El uso de una en lugar de dos drogas resulta en una menor toxicidad pero un meta análisis ha demostrado que la tasa de respuesta es significativamente más baja (13% comparado con 26%) y una tasa de 1 año de sobrevida (30% comparado con 35%) para los pacientes tratados con una sola droga [15]. El reemplazo del cisplatino por carboplatino resulta también en una toxicidad menor. pero un meta-análisis que compara el cisplatino con el carboplatino (cuando son combinados con medicamentos de tercera generación tales como cisplatino o vinorelbina) a mostrado sin embargo que la tasa de respuesta y sobrevida son mejores con el cisplatino [22]. Muchos oncólogos, sin embargo, consideran que su uso merece la pena con el fin de obtener una toxicidad reducida.

Estas opciones están resumidas en la Tabla 6.

El cisplatino puede también ser reemplazado por un medicamento de tercera generación sin disminuir la tasa de sobrevida, como se muestra en un meta análisis posterior [13]. Sin embargo, esto es particularmente costoso. No hay un beneficio obvio al dar más de tres o cuatro ciclos de quimioterapia [53], pero sí existe un riesgo de incremento en la toxicidad. En los pacientes con un estado general pobre (OMS PS 2 o mayor), el beneficio ganado con la quimioterapia es probablemente mínimo y no es recomendable.

Los pacientes con síntomas torácicos significativos evidentes deberían ser tratados con RT paliativa, en donde la dosis deberá ser decidida por el estado funcional general (PS) del paciente [27]. Los pacientes con un pobre PS (OMS PS 2 o 3) deberían ser tratados con 10 Gy en una fracción única [9, 27, 32]. Los pacientes con buen PS y síntomas torácicos deberían recibir 16 a 17 Gy en dos fracciones, o un régimen más prolongado (36 a 39 Gy en 12 a 13 fracciones) si se piensa que vale la pena una ventaja de sobrevida limitada. Numerosas sesiones de radioterapia paliativa son seguras y efectivas para estos pacientes, y aunque algunos puedan informar de agudos dolores de tórax, fiebres y rigideces, estas son transitorias [27]. Hay un pequeño riesgo de daño tardío a la medula espinal con 17 Gy en 2 fracciones, el cual puede ser reducido mediante el uso de una protección posterior a la medula espinal. Regímenes más fraccionados (por ejemplo 20 Gy en 5 fracciones) deberían utilizarse en pacientes con una evidente obstrucción aérea y estridor debido a que numerosas sesiones pueden causar más edema.

Los pacientes con pocos síntomas evidentes pueden agruparse también de acuerdo a su estado funcional. Aquellos con pobre estado general pueden ser simplemente observados y administrarles esteroides y o calmantes cuando se requiera y solo administrarles radioterapia si se desarrollan síntomas locales significativos [17]. Aquellos con buen estado general deberían ser considerados para quimioterapia.

Pacientes de edad avanzada

No existen razones para tratar pacientes de edad avanzada de forma diferente. Cada paciente debería ser calificado por su aptitud para el tratamiento, teniendo en cuenta las co – morbilidades.

Metástasis

Las metástasis óseas, cerebrales, y en la columna vertebral son comunes en pacientes con cáncer pulmonar, pero todos pueden ser aliviados adecuadamente con procedimientos cortos (de una o dos fracciones) de radioterapia [31, 47, 57, 58, 61]. El criterio clínico es siempre requerido para evaluar como podrían utilizarse mejor los recursos limitados. Por ejemplo un paciente con metástasis cerebral y un mal estado general o con compresión de la medula espinal y una paraplejía establecida por más de 48 horas, es improbable que obtenga algún beneficio con la radioterapia.

Tratamiento de segunda línea

Se han identificado drogas de tratamiento de segunda línea tales como docetaxel, pemetrexed y erlotinib, un inhibidor de la kinasa de tirosina. Sin embargo los beneficios parecen ser insignificantes, los medicamentos son costosos y tales tratamientos serían solamente apropiados donde existen amplios recursos. La re-irradiación puede ser algunas veces posible para aquellos pacientes seleccionados que han tenido una buena respuesta a su radioterapia inicial y han permanecido libres de síntomas por un largo período (> 6 meses). Los riesgos de la re-irradiación deben ser entendidos claramente por el médico y el paciente. Es probable que la dosis exceda la tolerancia de la medula espinal, particularmente porque la radioterapia será realizada con una planificación sin CT, y utilizando numerosas fracciones.

Cuidado y apoyo

La mayoría de los pacientes con cáncer pulmonar no serán curados, y se debe disponer de una variedad de opciones para asegurar que el paciente reciba el adecuado apoyo y cuidado paliativo, no solo durante el tratamiento, sino que también a través de su enfermedad y asegurar un final de vida confortable.

Los tratamientos pueden incluir radioterapia paliativa (a menudo una sola fracción puede ser efectiva), los opiáceos (para la disnea, tos, dolor, anorexia y fatiga), y otras estrategias, según lo determine el criterio clínico y la práctica local.

Conclusiones

Las opciones de tratamientos descritas anteriormente y resumidas en las tablas, representan una interpretación de la literatura publicada actualmente. Algunos lectores pueden estar en desacuerdo con nuestras opiniones en tópicos específicos. Sin embargo creemos que ellas están basadas en evidencias razonables y ofrecemos un esquema para aquellos que están trabajando en un sistema de atención de salud con recursos limitados para evaluar cuales opciones de tratamientos son las más apropiadas.

Las tablas podrían ser también el punto de partida para cálculos más sofisticados de costos-efectividad usando información de costos locales, los cuales podrían usarse entonces prioritariamente.

También aconsejamos que mecanismos de control de calidad y auditoria clínica fuertes se utilicen juntos con las nuevas tecnologías. Sin ellos los beneficios clínicos vistos en los estudios

publicados y citados en este artículo serán improbables de realizarse y habrá un riesgo no solo de mayor toxicidad sino que también un gasto de los escasos recursos.

TABLAS

Tabla 1

Opciones para pacientes, con cáncer de pulmón a células pequeñas (SCLC), con enfermedad limitada (LD) y buen pronóstico

Intervención clínica	Recursos adicionales requeridos	Riesgos adicionales	Beneficios adicionales obtenidos
Quimioterapia: agentes de primera generación (ej.: doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina)	-	-	-
Quimioterapia: cisplatino + etopósido	Administración i.v. más prolongada	Toxicidad renal, ototoxicidad	BAS: 12% a 2 años
Quimioterapia más radioterapia secuencial para consolidación torácica (40-54 Gy en 15-27 fracciones)	RT: Planificación simple, campos AP/PA 15 – 27 fracciones diarias	Esofagítis, neumonitis y fibrosis, neutropenia	BAS: 5% a 3 años
Quimioterapia más radioterapia torácica concurrente	RT: Planificación compleja con TAC, 3 o 4 campos, 20 fracciones diarias	Esofagítis, neumonitis y fibrosis	Posible aumento de sobrevida a 5 años con un régimen de radioterapia corto (30 días)
Quimioterapia con radioterapia torácica concurrente 2 veces al día (45 Gy en 30 fracciones bid)	RT: Planificación compleja con TAC, 3 o 4 campos, 30 fracciones diarias (2 veces al día) ¿hospitalización?	Severa esofagítis que puede requerir hospitalización; gran dependencia del tipo y administración de quimioterapia	BAS: 10% a 5 años pero incierto cuando se compara con el esquema convencional con dosis total alta.
Quimioterapia más RT torácica (cualquiera de las opciones anteriores) más RT profiláctica al cráneo (en pacientes con respuesta completa)	RT: Planificación simple, campos opuestos laterales, 10 – 15 fracciones	Alopecia prolongada, posible alteración de la función cognitiva	BAS 5% a 3 años

BAS: Beneficio absoluto en sobrevida

RT: radioterapia

Tabla 2**Opciones para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) operables**

Intervención clínica	Recursos adicionales requeridos	Riesgos adicionales	Beneficios adicionales obtenidos
Cirugía	-	-	-
Cirugía más Quimioterapia adyuvante	Quimioterapia: Costo drogas (cisplatino más otro agente)x 4 Administración x 4	Alopecia, sépsis neutropénica, daño renal, neuropatía	BAS: 4 - 5 % a 5 años
Cirugía más radioterapia adyuvante	RT: planificación simple ^(a)	Esofagitis, fibrosis pulmonar, ¿daño cardíaco?	Efecto adverso en sobrevida para Estadio I y II (presumiblemente debido a mayor toxicidad), aumento del control local en Estadio III pero sin cambio en la sobrevida.

BAS: Beneficio absoluto en sobrevida.

RT: Radioterapia.

^a : RT planificación compleja con TAC puede reducir morbilidad, pero no hay evidencia en sobrevida o toxicidad tardía

Tabla 3**Opciones de radioterapia para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) médicamente inoperables (Estadios I y II)**

Intervención clínica	Recursos adicionales requeridos	Riesgos adicionales	Beneficios adicionales obtenidos
RT sola radical : 55 Gy en 20 fracciones	-	-	-
RT sola radical : 60 - 66 Gy en 30 - 33 fracciones	10 fracciones y 2 semanas de tratamiento adicionales	Riesgo menor (cuestionable) de neumonitis y estenosis esofágica si se usan campos más grandes	Desconocidos
CHART (54 Gy en 36 fracciones en 12 días)	RT: 16 fracciones extras, al menos 16 horas extras del horario de trabajo normal. Paciente hospitalizado.	Mayor esofagitis por radiación	BAS: 9% en sobrevida en 3 años comparado con 60 Gy/30 F

BAS: Beneficio absoluto en sobrevida.

RT: Radioterapia

Tabla 4

Opciones para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con volúmenes “pequeños” inoperables (estadio III “favorable”)

Intervención clínica	Recursos adicionales requeridos	Riesgos adicionales	Beneficios adicionales obtenidos
RT radical exclusiva: 55 Gy en 20 fracciones	-	-	-
RT radical exclusiva: 60–66 Gy en 30 fracciones	10 fracciones y 2 semanas adicionales de tratamiento	Menor riesgo de neumonitis (cuestionable) si se usan campos más grandes	Desconocidos
CHART (54 Gy en 36 fracciones en 12 días)	RT: 16 fracciones extras, al menos 16 horas de trabajo extra. Paciente hospitalizado.	Esofagitis más severa pero de menor duración.	BAS: 9% de supervivencia a 3 años comparado con 60 Gy/30 fx
RT radical convencional seguida de quimioterapia adyuvante	Quimioterapia: costo de las drogas (cisplatino + otro agente) x 4, administraciones x4	Alopecia, sepsis neutropénica, daño renal, neuropatía	BAS: 4% a 2 años
Quimioterapia seguida de radioterapia convencional radical (60 Gy en 30 fracciones)	Quimioterapia: costo de las drogas (cisplatino + otro agente) x 2 - 4, administraciones x 2 - 4	Alopecia, sepsis neutropénica, daño renal, neuropatía, esofagitis actínica	BAS: probable beneficio en supervivencia a 2 años (5% a 13%)
Radio quimioterapia concurrente	Quimioterapia: costo de las drogas (cisplatino + otro agente) x 2 - 4, administraciones x 2 - 4	Sepsis neutropénica, esofagitis actínica (mas severa que con radio-quimioterapia secuencial), daño renal, neuropatía	BAS: posible beneficio en supervivencia a 2 años

BAS: Beneficio absoluto en supervivencia.

RT: Radioterapia

Tabla 5
Opciones para radioterapia torácica paliativa

Pacientes	Dosis	Recursos adicionales requeridos	Riesgos adicionales	Beneficios adicionales obtenidos
Cualquiera	30 Gy en 10 fx	-	-	-
Estadio III (enfermedad voluminosa, comorbilidades) buen EG	39 Gy en 13 fx	3 fracciones extras, protección de médula espinal durante 2 fx	Mayor esofagítis	BAS: 5% a 1 año comparado con 17 Gy en 2 fx
Cualquier estadio, buen EG	16 o 17 Gy 2 fx	Menos fx	Dolor torácico agudo, pero menos esofagítis	No peor que 30 Gy/10 fx
Cualquier estadio, EG pobre	10 Gy en 1 fx	Menos fx	Dolor torácico agudo, pero menos esofagítis	No peor que 17 Gy en 2 fx
Cualquier estadio, estridor agudo	20 Gy en 5 fx	5 fx menos	Ninguno, pero menos riesgo de edema de la vía aérea comparado con 10 Gy o 17 Gy	Probablemente sin diferencia

BAS: Beneficio absoluto en sobrevivencia.

RT: Radioterapia

fx: Fracciones

EG: Estado general

Tabla 6**Opciones para pacientes con estadio III “desfavorable” y con estadio IV con estado general PS = 0 ó 1 según la clasificación de la OMS.**

Intervención clínica	Recursos adicionales requeridos	Riesgos adicionales	Beneficios adicionales obtenidos
Cuidados paliativos (RT paliativa, opiáceos, corticoides)	-	-	-
Quimioterapia: cisplatino + drogas de primera línea (ej. etopósido, ifosfamida, mitomicina)	Costo drogas (quimioterapia y antieméticos) administración intravenosa, tratamiento de anemia, neutropenia, sépsis, trombocitopenia	Náusea y vómitos, alopecia, anemia, neutropenia, sépsis, trombocitopenia	6-8 semanas de aumento en sobrevida promedio BAS: 10% a 1 año (10-20%)
Quimioterapia: cisplatino + agentes de “tercera generación” (ej. vinorelbina, gemcitabina, taxanos)	Aumento en costo de drogas	Toxicidad similar	BAS: Incierto ¿10% a 1 año?
Quimioterapia: cisplatino + agentes de “segunda generación”	Aumento en costo de drogas	Mayor toxicidad que la anterior	Ninguno
Agente único de “tercera generación”	Menor costo en drogas	Menor toxicidad	Sobrevida a 1 año 5%

BAS: Beneficio absoluto en sobrevida.

REFERENCIAS

- [1] R.P. Abratt, Modelling tumour and treated ◀lung▶ volume influences in the irradiation of non-small cell ◀lung cancer▶ patients, *Int J Rad Oncol Biol Phys* **49** (2001), pp. 481–485.
- [2] Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. North American ◀Lung Cancer▶ Intergroup Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell ◀lung cancer▶ (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):7014.
- [3] R. Arriagada, J.P. Pignon, A. Laplanche and T. Le Chevalier, Prophylactic cranial irradiation for small-cell ◀lung cancer,▶ *Lancet* **349** (1997), p. 138.
- [4] A. Auperin, R. Arriagada and J.P. Pignon *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* **341** (1999), pp. 476–484.
- [5] A. Auperin, C. Le Péchoux and J.P. Pignon *et al.*, On behalf of the meta-analysis of cisplatin/carboplatin based concomitant chemotherapy in non-small cell ◀lung cancer▶ (MAC3-LC) group concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell ◀lung cancer▶ (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients, *Ann Oncol* **17** (2006), pp. 473–483.
- [6] Australian Government National Health and Medical Research Council: Clinical practice guidelines for the diagnosis and ◀management of lung cancer▶ (2004):
<<http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp97syn.htm/>>.
- [7] M.B. Barton, M. Frammer and J. Shafiq, Role of radiotherapy in ◀cancer▶ control in low-income and middle-income countries, *Lancet Oncol* **7** (2006), pp. 584–595.
- [8] C.P. Belani, H. Choy and P.S. Bonomi *et al.*, Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell ◀lung cancer:▶ a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol, *J Clin Oncol* **23** (2005), pp. 5883–5891.
- [9] A. Bezjak, P. Dixon and M. Brundage *et al.*, Randomized study of single versus fractionated radiotherapy (RT) in the palliation of non-small cell ◀lung cancer,▶ *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51** (2001), p. 20.

- [10] P. Bonomi, K. Kim, J. Kusler and D. Johnson, Cisplatin/etoposide vs paclitaxel/cisplatin/G-CSF vs paclitaxel/cisplatin in non-small-cell ◀lung cancer▶, *Oncology* **11** (Suppl. 3) (1997), pp. 9–10.
- [11] E. Bria, R. Gralla and D. Giannarelli *et al.*, Pooled analysis of 6494 patients in 12 trials (1994–2004) receiving post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell ◀lung cancer▶ analyzing the magnitude of benefit in survival, ◀Lung Cancer▶ **49** (Suppl. 2) (2005), p. 42.
- [12] T. Cerny, V. Blair, H. Anderson, V. Bramwell and N. Thatcher, Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell ◀lung cancer▶ patients, *Int J ◀Cancer▶* **39** (1987), pp. 146–149.
- [13] G. D’Addario, M. Pintilie and N.B. Leigh *et al.*, Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell ◀lung cancer▶ a meta-analysis of the published literature, *J Clin Oncol* **23** (2005), pp. 2926–2936.
- [14] D. De Ruyscher, M. Pijls-Johannesma, J. Vansteenkiste, A. Kester, I. Rutten and P. Lambin, Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with ◀limited▶-stage, small-cell ◀lung cancer▶, *Ann Oncol* **4** (2006), pp. 543–552.
- [15] C. Debaldo, S. Michiels and N. Syz *et al.*, Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell ◀lung cancer▶ a meta-analysis, *JAMA* **292** (2004), pp. 499–500.
- [16] R. Doll and R. Peto, *The causes of ◀cancer▶*, Oxford University Press, Oxford, UK (1981).
- [17] S.J. Falk, D.J. Girling, R.J. White *et al.* and Medical Research Council ◀Lung Cancer▶ working party (RP Abratt included), Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell ◀lung cancer▶ and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial, *Br Med J* **325** (2002), pp. 465–472.
- [18] D.B. Fried, D.E. Morris and C. Poole *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* **22** (2004), pp. 4785–4793.
- [19] K. Furuse, M. Fukuoka and M. Kawahara *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* **17** (1999), pp. 2692–2699.

- [20] G. Giaccone, T.A. Splinter and C. Debruyne *et al.*, Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell ◀lung cancer▶, *J Clin Oncol* **17** (1999), pp. 734–735.
- [21] M.V. Graham, J.A. Purdy and B. Emami *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* **45** (1999), pp. 323–329.
- [22] K. Hotta, K. Matsuo and H. Ueoka *et al.*, Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell ◀lung cancer▶, *J Clin Oncol* **22** (2004), pp. 3839–3841.
- [23] M. Huncharek and R. McGarry, A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of ◀limited▶-stage small cell ◀lung cancer▶, *Oncologist* **9** (2004), pp. 6665–6672.
- [24] B. Jeremic, Y. Shibamoto and L.J. Acimovic *et al.*, Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell ◀lung cancer▶, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **38** (1997), pp. 521–525.
- [25] T.Y. Kim, S.H. Yang and S.H. Lee *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* **25** (2002), pp. 238–243.
- [26] T. LeChevalier, D. Brising and J.-Y. Douillard *et al.*, Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell ◀lung cancer▶: Results of a European multicenter trial including 612 patients, *J Clin Oncol* **12** (1994), pp. 360–367.
- [27] Lester J, Coles B, Macbeth F, Toy E. Palliative radiotherapy for non-small cell ◀lung cancer▶. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
- [28] J.F. Lester, F.R. Macbeth, A.E. Brewster, J.B. Court and N. Iqbal, CT-planned accelerated hypofractionated radiotherapy in the radical treatment of non-small cell ◀lung cancer▶, *Lung Cancer* **45** (2004), pp. 237–242.
- [29] V. Levin and H. Tatsuzaki, Radiotherapy services in countries in transition: gross national income per capita as a significant factor, *Radiother Oncol* **63** (2002), pp. 147–150.
- [30] R.B. Livingston, T.N. More and L. Heilbrun *et al.*, Small-cell carcinoma of the ◀lung▶: combined chemotherapy and radiation. A Southwest Oncology Study, *Ann Intern Med* **88** (1978), pp. 194–199. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (32)

- [31] McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999; Issue 3. Art. No.: CD001793. <doi:10.1002/14651858.CD001793/>.
- [32] Medical Research Council ◀Lung Cancer▶ Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell ◀lung cancer▶ (NSCLC) and poor performance status. *Br J Cancer* 1992;65:934–941.
- [33] Medical Research Council ◀Lung Cancer▶ Working Party. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive thirteen fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell ◀lung cancer▶ and good performance status. *Clin Oncol* 1996;8:167–175.
- [34] Medical Research Council ◀Lung Cancer▶ Working Party. Randomised trial of two radiotherapy (RT) policies for patients with inoperable non-small cell ◀lung cancer▶ (NSCLC) and good performance status. ◀Lung Cancer▶ 1994;(Suppl. 1):131.
- [35] C.F. Mountain, Revisions in the international system for staging ◀lung cancer,▶ *Chest* **111** (1997), pp. 1710–1717.
- [36] National Institute for Clinical Excellence (NICE): Clinical guideline 24: The diagnosis and treatment of ◀lung cancer▶ (2005) <<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg024fullguideline/>>.
- [37] 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 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995;7;899–909.
- [38] Non-small Cell ◀Lung Cancer▶ Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell ◀lung cancer.▶ The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD002139. <doi:10.1002/14651858.CD002139/>.
- [39] D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay and P. Pisani, Global ◀cancer▶ statistics, 2002. *CA, Cancer J Clin* **55** (2005), pp. 74–108.
- [40] D.G. Pfister, D.H. Johnson and C.G. Azzoli *et al.*, American society of clinical oncology treatment of unresectable non–small-cell ◀lung cancer▶ guideline: update 2003, *J Clin Oncol* **22** (2004), pp. 330–353.
- [41] J.P. Pignon and R. Arriagada, Role of thoracic radiotherapy in ◀limited▶-stage small-cell ◀lung cancer:▶ quantitative review based on the literature versus meta-analysis based on individual data, *J Clin Oncol* **10** (1992), pp. 1819–1820.

- [42] J.P. Pignon, R. Arriagada and D.C. Ihde *et al.*, A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer, *N Engl J Med* **327** (1992), pp. 1618–1624. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (533)
- [43] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. on behalf of the LACE Collaborative Group. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):7008.
- [44] K.M.W. Pisters and T. Le Chevalier, Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* **23** (2005), pp. 3270–3278.
- [45] PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998;352:257–63.
- [46] J.L. Pujol, L. Carestia and J.P. Daures, Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent, *Br J Cancer* **83** (2000), pp. 8–15.
- [47] D. Rades, L.J. Stalpers and T. Veninga *et al.*, Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression, *Journal of Clinical Oncology* **23** (2005), pp. 3366–3375.
- [48] Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD002140. <doi:10.1002/14651858.CD002140.pub2/>.
- [49] Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002935. <doi:10.1002/14651858.CD002935/>.
- [50] M. Saunders, S. Dische, A. Barrett *et al.* and on behalf of the CHART steering committee, Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial, *Radiother Oncol* **52** (1999), pp. 137–148.
- [51] W. Sause, P. Kolesar, S. Taylor IV and D. Johnson *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* **117** (2000), pp. 358–364.

[52] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): ◀Management▶ of Patients with ◀Lung Cancer▶ (2005). <<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign80.pdf>>.

[53] I.E. Smith, M.E. O'Brien and D.C. Talbot, Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell ◀lung cancer:▶ a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin, *J Clin Oncol* **19** (2001), pp. 1336–1343.

[54] R. Smith, The champagne glass of world poverty, *BMJ* **318** (1999), p. 589.

[55] S. Sundström, R.M. Bremnes, S. Kaasa and U. Aasebø *et al.*, Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell ◀lung cancer:▶ results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up, *J Clin Oncol* **20** (2002), pp. 4665–4672.

[56] The International Adjuvant ◀Lung Cancer▶ Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell ◀lung cancer.▶ *N Engl J Med* 2004; 350:351–360.

[57] M.N. Tsao, N.S. Lloyd and R.K. Wong, Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic ◀management▶ of brain metastases, *BMC ◀Cancer▶* **5** (2005), p. 34.

[58] Tsao MN, Lloyd N, Wong R, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003869. <[doi:10.1002/14651858.CD003869.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003869.pub2)>.

[59] A.T. Turrisi 3rd., K. Kim and R.B.I. Blum *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* **340** (1999), pp. 265–271.

[60] van Meerbeeck JP, Kramer G, Van Schil PE, et al. EORTC-◀Lung Cancer▶ Group. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell ◀lung cancer▶ (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I of II. *J Clin Oncol* 2005;23(No. 16S): 7015.

[61] Wai MS, Mike S, Ines H, Malcolm M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;2:CD004721.

[62] P. Zatloukal, L. Petruzelka and M. Zemanova *et al.*, Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study, *Lung Cancer* **46** (2004), pp. 87–98.

- - -