Radioterapia torácica con 70 Gy concurrente con docetaxel o paclitaxel semanal tras quimioterapia de inducción en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado. Estudio prospectivo de tolerancia y eficacia

N. Villanueva¹, E. Esteban¹, I. Muñiz¹, J. Vieitez¹, L. Olay², I. Jimenez², P. Jimenez¹, M. Luque¹, B. Llorente¹, M. Capelan¹, E. Estrada¹, Y. Fernández¹, J. Fra¹, A. J. Lacave¹

Resumen

Introducción: La quimioterapia (QT) y la radioterapia torácica (RT-T) constituyen el tratamiento estándar para los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado inoperable/irresecable (CPNM-I) aunque el mejor esquema de administración está por determinar.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio prospectivo en pacientes con CPNM-I estadio IIIA o IIIB no quirúrgicos, para determinar la tolerabilidad y el control local utilizando el siguiente esquema: 7 ciclos de Docetaxel (D: 20 mg/m²) o Paclitaxel (P: 60 mg/m²) semanal, concurrente con RT-T (2 Gy diariamente de lunes a viernes, dosis total 70 Gy, durante 7 semanas) después de 3 ciclos de QT de inducción basada en cisplatino (CDDP+gemcitabina +/-vinorelbina).

Resultados: Desde Diciembre 1999 a Diciembre 2004, cincuenta y dos pacientes de 129 tratados con QT de inducción fueron considerados elegibles para el análisis: 27 recibieron Docetaxel y 25 Paclitaxel. La mediana de semanas de tratamiento administradas fue 5 para el D (rango 7-3) y 6 para el P (7-1). 40% (D) y 58% (P) de los pacientes en cada grupo completaron 7 semanas y las dosis programadas del tratamiento. La toxicidad registrada incluye (D/P;%): Esofagitis grado (G)I (22/18); GII (25/29), GIII (30/8), neumonitis G I-II (14/5), diarrea GI-II (14/0). La progresión local y mediana de tiempo hasta la progresión local fue 41% y 180 días para D y 46% y 240 días para P.

Conclusiones: Los resultados de este pequeño estudio prospectivo sugieren que la asociación concurrente de radioterapia torácica con docetaxel o paclitaxel semanal ofrece un control similar de la enfermedad así como una tendencia a una menor toxicidad no hematológica con paclitaxel.

Palabras clave:

Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM). Quimioradioterapia. Taxanos.

Oncología, 2006; 29 (10):412-418

¹ Servicio de Oncología Médica

² Servicio de Oncología Radioterápica

Hospital Universitario Central de Asturias, España

Recibido: 06.09.06

Revisado: 19.09.06

Aceptado: 02.10.06

Summary

Introduction: Chemotherapy (CT) and thoracic radiotherapy (TRT) constitute the standard care of patients with inoperable/unresectable locally advanced NSCLC. However, the optimal schedule of treatment remains to be determined.

Methods: A prospective study was conducted in patients with locally advanced stage IIIA or IIIB NSCLC, to determine the tolerability and local control obtained with 7 weekly courses of concurrent chemo-radiotherapy using Docetaxel (D: 20 mg/m²) or Paclitaxel (P: 60 mg/m²) and TRT (2 Gy daily Monday through Friday, totalizing 70 Gy in the seven weeks), after 3 cycles of cisplatin-based induction chemotherapy (cisplatin + gemcitabine +/- vinorelbine).

Results: From December 1999 to December 2004, fifty two out of 129 patients treated with induction chemotherapy and at least with stable disease were considered eligible for analysis. Twenty seven were treated with docetaxel (D) and twenty five with paclitaxel (P). The average of weeks of treatment was 5 for D (range 7-3) and 6 for P (7-1), and 40% and 58% of patients respectively in each group completed 7 weeks and received the programmed doses. Significant toxicity during concurrent therapy included (D/P %): esophagitis (grade I, 22/18; grade II, 25/29; grade III, 30/8), pneumonitis (grades I-II, 14/5), diarrhea (grades I-II, 14/0). The percentage of local progression and median time elapsed were 41% and 180 days in the D group of patients, and 46% and 240 days in the P group.

Conclusion: No definitive conclusions can be made, considering the small size of the sample in this study, but the observed trends suggest that concurrent chemo-radiotherapy employing TRT and Docetaxel or Paclitaxel administered weekly offer similar local efficacy, Paclitaxel showing a lower toxicity.

Key words: Non-small cell lung cancer (NSCLC). Chemo-radiotherapy. Taxanes.

Introducción

El carcinoma de pulmón no microcítico representa el 75% de todos los tumores de origen pulmonar en el adulto. Cuando es posible, la cirugía constituye el tratamiento de elección con intención curativa. Sin embargo, en una proporción cercana al 40%, los pacientes son diagnosticados en una situación de enfermedad localmente avanzada (estadio IIIA-IIIB) en los que la cirugía y la radioterapia tienen reducidas posibilidades de curación debido a la presencia de enfermedad diseminada oculta. En dicha situación, la mediana de supervivencia de los pacientes se sitúa en torno a 12 meses, con una supervivencia a los 5 años de un 5-10% tras cirugía y/o radioterapia debido a un porcentaje elevado tanto de fallos locales o a distancia, a pesar del tratamiento local radical¹. Esos resultados terapéuticos dieron lugar a estudios prospectivos y comparativos que

demonstraron una mejoría en parámetros de supervivencia con la inclusión de quimioterapia administrada de forma neoadyuvante bien a la cirugía^{2,3} y/o a la radioterapia radical^{4,5}. En ese sentido existen al menos dos meta-análisis que han confirmado la superioridad de la quimioterapia previa a la radioterapia con respecto a la utilización solo de radioterapia, con una reducción del 13% del riesgo de muerte y mejoría en la supervivencia a los 2 años en un 4%^{6,7}. A pesar de la evidencia de mejoría conseguida con la incorporación de la quimioterapia neoadyuvante, los resultados siguen sin poder ser considerados como adecuados y por ello aún esta por determinar el mejor esquema de quimioterapia, así como la dosis y el fraccionamiento óptimo de radioterapia o la forma de combinar ambas modalidades terapéuticas. Diversos estudios comparativos han sugerido mejores resultados en la supervivencia de los pacientes en estadios III con quimioterapia de

segunda generación y radioterapia concurrente en comparación con esa quimioterapia y radioterapia administrados de forma secuencial aunque con un aumento de la toxicidad que limita su utilización a un determinado perfil de pacientes que presentan un buen estado general y adecuada función respiratoria⁸. Otros trabajos más recientes en fase I/II empleando agentes de tercera generación han visto la posibilidad de asociar el paclitaxel⁹⁻¹¹ y el docetaxel¹²⁻¹⁴ de forma concurrente con la radioterapia. Ambos taxanos pueden ser administrados con esquemas semanales durante 6 o 7 semanas asociados a radioterapia utilizando una dosis estándar (60 Gy) sin toxicidad hematológica relevante. Tras los resultados de esos estudios, la dosis recomendada para la administración simultánea con radioterapia es de 60 mg/m²/iv/semana para el paclitaxel⁹⁻¹¹ y de 20 mg/m²/iv/semana para el docetaxel¹². Algunos de esos trabajos describen una mediana de supervivencia global del 60% al año y del 33% a los 2 años^{12, 14} sin diferencias aparentes con lo referido en la combinación de paclitaxel más carboplatino y radioterapia concurrente administrada de forma estándar o hiperfraccionada^{10, 15-17}.

En base a esos datos se ha recogido una experiencia propia mediante un estudio prospectivo para determinar la tolerabilidad y el control local utilizando la administración semanal de docetaxel o paclitaxel de forma concurrente con radioterapia radical en pacientes con estadio IIIA-B no quirúrgicos previamente tratados con quimioterapia neo-adyuvante.

Material y métodos

Este estudio prospectivo sin asignación aleatoria se inició en diciembre del año 1999 utilizando los siguientes criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de CPNM localmente avanzado estadio IIIA-IIIB no quirúrgicos, candidatos a un tratamiento con radioterapia radical, tras la administración previa de quimioterapia neoadyuvante con regímenes que contenían cisplatino y con los que al menos se hubiese logrado una estabilización de la enfermedad, edad > 18 años, Karnofsky 70%, enfermedad medible o evaluable, adecuada reserva y función hematológica (leucocitos 3.5 x 10⁹/l; granulocitos 1.5 x 10⁹/l, plaquetas 100 x 10⁹/l, hemoglobina 11 gr/dl), adecuada función renal (1,4 mg/dL) y he-

pática (bilirrubina 1,5 mg/dL, TGO y TGP < 1,5 veces del límite superior normal), adecuada función pulmonar (PO₂>60; FEV₁>800ml) y consentimiento informado firmado por parte del paciente.

Estudios basales y plan de tratamiento

Los pacientes sin progresión evaluados por tomografía axial computerizada (TAC) tras quimioterapia neoadyuvante y subsidiarios de iniciar radioterapia radical consistente en 70 Gy en 7 semanas repartidos en fracciones de 2 Gy/día/5 días a la semana (1ª fase: 46 Gy en 23 fracciones en plano medio seguido de una 2ª fase: 24 Gy en 12 fracciones en plano oblicuo sobre el primario) recibieron un tratamiento concurrente con:

Brazo Paclitaxel: 60 mg/m² administrado en infusión intravenosa de 1 hora, semanal, durante 7 semanas.

o

Brazo Docetaxel: 20 mg/m² administrado en infusión intravenosa de 1 hora, semanal, durante 7 semanas.

Todos los pacientes fueron medicados de forma similar y preventiva antes de la administración de cada taxano con: Ranitidina IV (50 mg), difenhidramina IV (25 mg) y dexametasona IV (8 mg).

De forma semanal y antes de cada dosis de quimioterapia se realizó un examen físico asociado a un recuento hematológico. Un examen radiológico fue repetido cada 4 semanas o en caso de existir una sintomatología respiratoria. Si en el transcurso del tratamiento se alcanzaba toxicidad hematológica superior a un grado 1, toxicidad esofágica (esofagitis) u otra no hematológica grado 2 así como el inicio de cualquier grado de toxicidad pulmonar, la quimioterapia era suspendida de forma definitiva.

La valoración de respuesta y seguimiento se protocolizó mediante la realización de un TAC toraco-abdominal al inicio del tratamiento y un mes después de la finalización del mismo, cada 12 semanas durante el primer año de seguimiento y posteriormente cada 24 semanas. Los criterios empleados para la evaluación de la respuesta y toxicidad fueron aquellos recomendados por la organización mundial de la salud (OMS)¹⁸.

Los pacientes que recibieron al menos una semana de tratamiento fueron considerados evaluables para toxicidad y los que al menos recibieron 3 se-

manas de tratamiento fueron considerados también evaluables para actividad. En la valoración de toxicidad solo se recogió el mayor grado de toxicidad y evento registrado por cada paciente. La mediana del tiempo a la progresión y fallo local fueron calculados desde la fecha de la primera dosis de quimioterapia administrada hasta la fecha de confirmación de progresión o fallo local. El método de Kaplan-Meier fue usado para estimar el tiempo a la progresión¹⁹.

El objetivo principal del estudio fue valorar la tolerancia y perfil de toxicidad de cada taxano asociado a un tratamiento radiológico radical utilizando dosis de 70 Gy administrado en 7 semanas. De forma secundaria se analizó porcentaje de control local de la enfermedad y tiempo a la progresión en cada grupo de tratamiento.

Resultados

Desde diciembre 1999 a diciembre 2004, se registraron 129 pacientes tratados con QT de inducción y que al menos habían conseguido una estabilización de la enfermedad. De entre ellos, 52 recibieron tratamiento concurrente con taxanos y radioterapia siendo considerados elegibles para el análisis: Veintisiete pacientes fueron tratados con docetaxel y 25 con paclitaxel con unas características princi-

pales similares en ambos grupos y que quedan reflejadas en la Tabla I.

La mediana de semanas de tratamiento administradas fue de 5 con docetaxel (rango 7-3) y de 6 para el paclitaxel (7-1). El 40% y el 58% de los pacientes en cada grupo respectivamente completaron 7 semanas de tratamiento y a las dosis programadas sin reducción.

Todos los pacientes recibieron al menos una semana de tratamiento y por ello fueron considerados evaluables para toxicidad. Durante la terapia concurrente y tras su finalización se registró exclusivamente una toxicidad no hematológica significativa destacando de forma predominante la esofagitis grado I a III siendo más frecuente en el grupo de pacientes tratados con docetaxel con respecto al paclitaxel (docetaxel/paclitaxel %): grado I (22/18); grado II (25/29), grado III (30/8). Otro tipo de toxicidades no hematológicas como la diarrea y la neumonitis grado I-II también fueron recogidas en el análisis de toxicidad con una tendencia a ser más frecuentes en la combinación de docetaxel con radioterapia como queda reflejada en la Tabla II. En el estudio no se apreciaron datos de toxicidad hematológica superior a grado I que hubiesen obligado a la reducción o retraso del tratamiento.

En el análisis de eficacia terapéutica, aquellos pacientes que recibieron al menos 3 semanas de tratamiento de quimioterapia concurrente con ra-

TABLA I

Características de los pacientes

<i>Características de los pacientes</i>		<i>Grupo Paclitaxel</i>		<i>Grupo Docetaxel</i>	
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Nº total de pacientes incluidos		25		27	
Mediana de edad en años (rango)		58 (38-67)		63 (45-75)	
Sexo (hombres/mujeres)		20/4	83/17	24/3	89/11
Mediana Karnofsky (rango)		80 (70-90)		80 (70-90)	
Estadio	IIIA	6	25	7	26
	IIIB	19	75	20	74
Tipo histológico	Escamoso	15	62	13	48
	Adenocarcinoma	9	34	13	48
	Células grandes	1	4	1	4
QT de inducción	CDDP+Gem	9	37	16	59
	CDDP+Gem+VNR	16	63	11	41
Mediana nº ciclos QT inducción (rango)		3(1-3)		3(1-4)	
Respuesta a la QT neoadyuvante	RC	1	4	2	7
	RP	17	71	18	67
	NC	7	25	7	26

TABLA II

Toxicidades

%Toxicidad	Grupo paclitaxel			Grupo docetaxel		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Anemia	20			17		
Neutropenia	37			30		
Trombocitopenia	5			3		
Esofagitis	8	29	8	22	25	30*
Diarrea		4		9	5*	
Pulmonar	2	1		10*	4*	
Nauseas/Vómitos	2			4		
Neuropatía	7*			1		
Astenia	3			2		
Piel	4			6		

* Estadísticamente significativo.

TABLA III

Radioterapia Radical administrada

	Paclitaxel		Docetaxel	
	N	%	N	%
Radioterapia (RT) (Gy)	25		27	
70	20	80	20	74
66	3	12	3	11
< 50	2	8	4	15

TABLA IV

Resultados terapéuticos

	Paclitaxel		Docetaxel	
	N	%	N	%
Valoración Post- RTQT concurrente	25		27	
Pre/Post-RTQT concurrente				
Respuesta Completa	1/4	4/17	2/4	7/15
Respuesta Parcial	17/19	71/79	18/21	67/78
Enfermedad Estable	7/2	25/4	7/2	26/7
Progresión local Global	11	46	11	41

dioterapia fueron considerados evaluables para actividad. Veintiséis pacientes en el grupo de docetaxel y 24 en el grupo de paclitaxel cumplieron este requisito aunque todos los pacientes elegibles para el estudio fueron incluidos en el análisis por intención de tratamiento. En las Tablas III y IV quedan reflejadas la dosis de radioterapia radical administrada en cada grupo de tratamiento así como los re-

sultados locales tras finalizar el tratamiento concurrente con quimioterapia y radioterapia. Globalmente ambos grupos recibieron similares dosis de radioterapia aunque con una tendencia a ser mayor la dosis recibida en el grupo tratado con paclitaxel (Tabla III). Con una mediana de seguimiento de 36 meses se ha registrado una progresión local de la enfermedad en el 41% y 46% de los pacientes tratados con docetaxel y paclitaxel respectivamente (Tabla IV). La mediana de tiempo a la progresión local fue de 180 días para el docetaxel (130-700) y 240 días para el paclitaxel (120-730) como queda reflejado en la gráfica (Fig. 1).

Figura 1. Mediana supervivencia libre de progresión local.

Discusión

Una vez establecida la superioridad de la asociación de la quimioterapia neoadyuvante a la radioterapia con respecto a la radioterapia sola^{6,7} en el tratamiento de los pacientes con CPNM localmente avanzados no subsidiarios de cirugía curativa, el campo de la investigación clínica ha estado centrado en buscar nuevas estrategias para mejorar los resultados terapéuticos mediante la incorporación de nuevos agentes citotóxicos y esquemas de combinación. En ese sentido, dos estudios comparativos llevados a cabo en Estados Unidos de América²⁰ y Japón⁸ coinciden en demostrar una mejoría en la supervivencia con la asociación concurrente de esquemas de quimioterapia de segunda generación inclu-

yendo cisplatino con respecto a su administración de forma secuencial a la radioterapia radical. El beneficio discreto demostrado en esos estudios fue acompañado de una significativa mayor toxicidad lo que ha motivado que no haya generalizado su utilización. Por otra parte, desde la década pasada agentes citotóxicos nuevos como la vinorelbina, taxanos y gemcitabina han demostrado su eficacia terapéutica en esta patología así como un potencial efecto radiosensibilizador. En ese sentido, la mayoría de ellos se han evaluado ya en estudios pequeños fase I/II en combinación con radioterapia administrada en distintas dosis en pacientes con CPNM y estadio III no quirúrgicos^{9-14, 21}. En el marco de investigación con agentes de tercera generación, destacan dos estudios con asignación aleatoria en los que se sugiere por una parte la posibilidad de realizar una inducción de quimioterapia neoadyuvante de tercera generación seguido de un tratamiento concurrente con un agente único como radiosensibilizador (CALGB-9431)²² y por otra parte la posible ventaja de la inducción de quimioterapia seguida de radioterapia concurrente con respecto a la quimioterapia y radioterapia concurrente de inicio (CALGB-39801)²³. De forma adicional, de los resultados de ambos trabajos también se podría plantear la ausencia de ventaja al utilizar combinaciones de quimioterapia con respecto a un solo agente citotóxico asociados a radioterapia concurrente después de haber hecho una quimioterapia neoadyuvante.

Por todos esos datos, en nuestro centro decidimos tratar a los pacientes diagnosticados de CPNM localmente avanzado no subsidiarios de cirugía con una inducción o neoadyuvancia con la combinación de cisplatino, gemcitabina $\pm$ vinorelbina seguido de un tratamiento radiológico radical intentando alcanzar 70 Gy concurrente con paclitaxel o docetaxel semanal con la intención de adquirir experiencia en su perfil de toxicidad o tolerancia así como el posible efecto beneficioso en el control local de la enfermedad.

Aún siendo conscientes del pequeño número de pacientes incluidos en el estudio y sin asignación aleatoria, los resultados obtenidos han demostrado la posibilidad de administrar de forma concurrente una dosis de radioterapia de 70 Gy asociado a docetaxel (20 mg/m²) o paclitaxel (60 mg/m²) de forma semanal durante siete semanas en el 40% y 58% de los pacientes respectivamente. El mayor cumpli-

miento del tratamiento en el grupo de pacientes tratado con paclitaxel ha sido motivado por una menor toxicidad no hematológica registrada en ese grupo con respecto al docetaxel, especialmente en el desarrollo de toxicidad esofágica y diarrea durante su administración. A pesar de haber sido restringido a un grupo seleccionado de pacientes con buen estado general y buena función respiratoria, nuestro trabajo sugiere que la dosis de 20 mg/m² docetaxel semanal utilizada como radiosensibilizador está probablemente por encima de las dosis que pueden soportar la mayoría de los pacientes. Incluso, en base a otros trabajos realizados con docetaxel en enfermedad avanzada, se podría pensar que su administración semanal cuenta con un perfil de toxicidad desfavorable con respecto a otra forma de administración del mismo fármaco o al paclitaxel²⁴.

En el análisis de la eficacia terapéutica del presente estudio y en referencia al control local de la enfermedad, ambos grupos de tratamiento con paclitaxel y docetaxel parecen ofrecer similares resultados aunque por las características del mismo, no se pueden excluir otras variables que pudiesen influir en dichos resultados. No obstante, los datos obtenidos se encuentran dentro de los rangos descritos por otros trabajos publicados, con mayor número de pacientes y empleando similares o distintos esquemas de tratamiento⁹⁻¹⁴.

Como resumen se puede decir que los datos aportados por este pequeño estudio sugieren que el esquema de paclitaxel semanal (60 mg/m²) durante 7 semanas asociado a la radioterapia administrada de una forma estándar hasta alcanzar 70 Gy es posible ser llevado a cabo en la mayoría de los pacientes. Queda por confirmar si la administración secuencial de la quimioterapia seguida de radioterapia concurrente con este agente u otros y respecto a otras secuencias de administración supondrá una mejoría sobre los resultados alcanzados con los esquemas considerados como estándar.

Correspondencia:
Dr. E. Esteban González
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Julián Clavería, s/n
E-33006 Oviedo (Asturias)
eestebang@seom.org

Bibliografía

1. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-1049
2. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non small cell lung cancer: definitive analysis of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14
3. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6
4. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, 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: 940-945
5. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung carcinoma: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:417-423
6. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899
7. 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; 7; 593
8. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692-2699
9. Choy H, Safran H, Akerley W, Graziano SL, Bogart JA, Cole BF. Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1931-1936.
10. Oral EN, Aydiner A, Eralp Y, Topuz E. Induction and concurrent chemotherapy with concomitant boost radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2005; 22(4): 367-74
11. Sarihan S, Kayisogullari U, Ercan I, Engin K. Randomized phase 2 study of radiotherapy alone versus radiotherapy with paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res.* 2004 Jul-Aug;32(4):375-83
12. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cel lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2003; 40(1): 79-84
13. Vergnenegre A, Daniel C, Lena H, et al. Docetaxel and concurrent radiotherapy after two cycles of induction chemotherapy with cisplatin and vinorelbine in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. A phase II trial conducted by the Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie. *Lung Cancer* 2005; 47(3): 395-404
14. Brunsvig PF, Hatlevoll R, Berg R, et al. Weekly docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: A phase I/II study with 5 years follow-up. *Lung Cancer* 2005; 50(1): 97-105
15. Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multi-institutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 1998; 16:3316-3322.
16. Choy H, DeVore RD, Hande KR, et al. Phase II study of paclitaxel, carboplatin and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non small cell lung cancer (NSCLC): a Vanderbilt cancer center affiliate network trial. *Proc Am Soc clin Oncol* 1998; 17:467a (abstr. 1794)
17. Kaplan y cols. Preliminary results of a phase II study of weekly paclitaxel (PTX) and carboplatin (CBDCA) administered concurrently with thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation chemotherapy with PTX/CBDCA for stage III unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol* 2004; 27(6): 603-10
18. World Health Organization Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publication #48 Geneva 1979
19. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-481
20. Curran WJ, Scout CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *J Clin Oncol* (in press)
21. Abacioglu U, Yumuk PF, Caglar H, Sengoz M, Turhal NS. Concurrent chemoradiotherapy with low dose weekly gemcitabine in stage III non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2005; 5: 71
22. Vokes EE, Rendón JE, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy of stage IIIB non small cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002, 20. 4191-8
23. Vokes EE, Herndon JE, Nelly MJ, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) versus CT/XRT alone for regional advanced unresectable non-small cell lung cancer. Initial analysis of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (abstr 7005): 616
24. Esteban E, González de Sande L, Fernández Y, et al. Prospective randomized phase II study of docetaxel versus paclitaxel administered weekly in patients with Non-Small Cell Lung Cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1640-1647