

---

# Toxicidad y tratamientos de soporte en oncología radioterápica. Tórax y sistema nervioso central. Riesgo/beneficio de las terapias asociadas

J. Jové Teixidó, A. Arellano Tolivar

## Introducción

La administración de tratamiento sistémico ha mostrado en determinadas ocasiones un efecto beneficioso para el paciente cuando se añade a la radioterapia de forma concomitante o de forma secuencial.

En los tratamientos con radioterapia de distintos tumores de la región torácica y en neoplasias del sistema nervioso central encontraremos a menudo daño agudo en los órganos de riesgo incluidos en el volumen irradiado. Así pues, podremos ver como patología más frecuente neumonitis, pericarditis o miocardiopatía, esofagitis y, más raramente, mielitis<sup>1</sup>.

Estas toxicidades pueden verse modificadas por los distintos tratamientos asociados a la radioterapia.

El caso de la neumonitis es algo especial ya que ésta puede producirse incluso fuera del área de irradiación en lo que constituye la llamada "neumonitis por hipersensibilidad", distinguiéndose así de la "neumonitis clásica" por daño directo, inflamación o fibrosis, dentro del territorio irradiado.

Ante un efecto tóxico acaecido en el curso de un tratamiento complejo nos encontramos con la dificultad de saber cuál ha sido la causa real. Es difícil atribuir la responsabilidad a un determinado componente del tratamiento cuando otros elementos que forman parte de ese tratamiento pueden producir, ya sea por separado, ya sea por interacción entre ellos, un mismo tipo de toxicidad.

Otra dificultad añadida es la insuficiente comunicación de efectos adversos. Cabe pensar en una falta de concienciación sobre la importancia que tiene el conocimiento de las toxicidades que un tratamiento puede ocasionar. Por esta razón nos encontramos que en ensayos específicamente diseñados para registrar toxicidad la incidencia es más alta que la que se comunica de forma espontánea.

En general, para el diagnóstico de un efecto tóxico debe existir una relación temporal con el agente causante y un cuadro clínico compatible, incluso con hallazgos radiológi-

cos típicos en algunos casos. El diagnóstico se confirma con la mejoría del cuadro una vez retirado el tóxico. Prácticamente siempre la sintomatología mejora o desaparece con la introducción de tratamiento con corticoides. Es obligatorio descartar otras causas que pudieran provocar un cuadro similar como procesos infecciosos o inflamatorios o fallos orgánicos.

## Ventajas

### Cáncer de mama

En el cáncer de mama es difícil plantear una radioterapia complementaria de forma exclusiva ya que hoy en día se recomienda el tratamiento adyuvante con quimioterapia, tamoxifeno o ambos, en tumores invasores mayores de 1 cm. Se ha demostrado el beneficio de la quimioterapia en mujeres menores de 50 años. Así mismo, el tamoxifeno conlleva una disminución significativa de la recidiva local a los 5 años en aquellos tumores con receptores hormonales positivos<sup>2</sup>. Quimioterapia y tamoxifeno tienen, entre ellos, un efecto aditivo. La sinergia también existe entre tamoxifeno y radioterapia. Ambos tratamientos se han asociado a un menor riesgo de recidiva locoregional y a una mejora de supervivencia en pacientes con cáncer de mama posmenopáusicas de alto riesgo después de mastectomía y vaciamiento axilar limitado, sólo después de un año de tratamiento adyuvante<sup>3</sup>. La combinación de tamoxifeno junto con la radioterapia da como resultado, después de 8 años de seguimiento medio, una menor tasa de recidivas de tumores de mama tanto ipsilaterales como contralaterales<sup>4</sup>.

Las combinaciones de quimioterapia más frecuentemente usadas en neoplasia de mama son doxorubicina y ciclofosfamida durante 3 meses o ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo durante 6 meses. Ambos esquemas son prácticamente equivalentes con una discreta ventaja a favor del primero<sup>5</sup>. Los taxanos han ido incorporándose al tratamiento de distintos tumores y, entre ellos, al del cáncer de mama. Su valor deriva de su actividad antitumoral y de la ausencia de resistencia cruzada con la doxorubicina. Cuatro ciclos de paclitaxel después del tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida se han asociado con un aumento estadísticamente significativo de supervivencia en mujeres con cáncer de mama con afectación ganglionar<sup>6</sup>.

## Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón amicrocítico no ha mejorado substancialmente sus resultados a pesar de los sucesivos avances en el tratamiento y del desarrollo de drogas más potentes. La supervivencia a los 5 años sigue siendo del orden del 14%. La cirugía es la base del tratamiento cuando ésta es posible. En cuanto a la quimioterapia adyuvante, la mayoría de trabajos no han mostrado ventaja alguna estadísticamente significativa<sup>7-10</sup> y los que lo han conseguido sugieren que existe un aumento en la supervivencia de un 10 a un 15%, muchos años después del diagnóstico en pacientes con tumores extraídos de forma incompleta o en estadios II<sup>11-14</sup>. El tratamiento sistémico con esquemas basados en cisplatino y radioterapia tiene un importante papel en el tratamiento de aquellos tumores inoperables y en tumores de Pancoast<sup>15-19</sup>, sobretudo cuando se administran de forma concomitante<sup>20</sup>. Sigue siendo objeto de controversia el papel del tratamiento complementario y del tratamiento de inducción en tumores con estadificación ganglionar N2.

La quimioterapia en el cáncer de pulmón está basada en los derivados del platino: cisplatino y carboplatino. En los últimos años se han ido introduciendo nuevos fármacos como etopósido, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, que, combinados con el platino, aumentan la eficacia de éste con un ligero aumento de la toxicidad.

En lo que se refiere al cáncer de pulmón de célula pequeña, el tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia es de elección en la enfermedad limitada<sup>21, 22</sup> y el beneficio aumenta si dicho tratamiento es concomitante<sup>23</sup> y si la radioterapia se administra de forma hiperfraccionada<sup>24</sup>.

## Cáncer de esófago

El cáncer de esófago representa la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo. Más de la mitad de los casos no son tributarios de intervención quirúrgica o se encuentran diseminados en el momento del diagnóstico. La supervivencia global es del 14% a los 5 años. Los tratamientos complementarios como la quimioterapia y/o la radioterapia no han demostrado aportar un beneficio a una buena cirugía<sup>25-29</sup>. Éstos constituyen el tratamiento de elección en los tumores inoperables, donde la asociación de quimioterapia con cisplatino y fluorouracilo a radioterapia ha demostrado ser superior a la radioterapia como tratamiento único<sup>30, 31</sup>. Los fármacos más utilizados en el tratamiento de los tumores esofágicos, aparte de los mencionados cisplatino y fluorouracilo, son los taxanos y el irinotecán.

## Tumores cerebrales

En el tratamiento de los tumores cerebrales se recomienda la cirugía siempre que sea posible, siendo indiscutible el papel de la radioterapia complementaria en lo que respecta al aumento de la tasa de curaciones y al aumento de la supervivencia libre de enfermedad. La quimioterapia mejora la supervivencia libre de enfermedad en gliomas, meduloblastomas y algunos tumores germinales<sup>32</sup>. La cirugía y la radioterapia constituyen el tratamiento de elección en los tumores de médula espinal. La quimioterapia con lomustina, procarbina y vincristina es superior a BCNU en astrocitomas

anaplásicos después de radioterapia<sup>33</sup>. Temozolomida concomitante y adyuvante a la radioterapia ofrece una mayor supervivencia a los 2 años que la conseguida con radioterapia sola<sup>34</sup>.

## Riesgos

### Fibrosis

Frente a los buenos resultados del tratamiento hormonal en el cáncer de mama debemos contraponer el hecho que algunos trabajos han relacionado la asociación de radioterapia y tamoxifeno con un peor resultado estético<sup>35</sup>. La fibrosis retráctil es la causa principal del mal resultado estético en pacientes tratadas con tamoxifeno y radioterapia. Es por este motivo que muchos autores recomiendan retrasar la introducción de tamoxifeno hasta que la radioterapia haya finalizado. Este retraso en la administración de tamoxifeno no implica una reducción de eficacia para los pacientes<sup>36</sup>. A pesar de todo, puede producirse la interacción entre ambos tratamientos aunque hayan sido separados en el tiempo.

### Neumonitis

En un interesante artículo de la revista *Radiology* aparecido en 2002 se recogían los casos de neumonitis inducida por fármacos. Entre los citostáticos más frecuentemente involucrados destacaba docetaxel, seguido de gemcitabina, irinotecán, paclitaxel, etopósido, metotrexato y bleomicina. Bleomicina había sido el prototipo de los fármacos antineoplásicos con toxicidad pulmonar, ocupando las nitrosoureas el segundo lugar. La imagen en la tomografía computerizada de alta resolución de opacidades con un patrón en forma de cristal esmerilado es prácticamente una constante en este tipo de neumonitis en las que se postulan fenómenos de hipersensibilidad. Otra característica que define las neumonitis por citostáticos en las imágenes radiológicas es el engrosamiento del intersticio intralobar mientras que, por lo general, las secundarias a otros tipos de fármacos presentan líneas de los septos interlobares. Entre los fármacos no antitumorales que provocaban neumonitis en este trabajo cabe destacar minociclina, tuberculostáticos, itraconazol y cefalosporinas<sup>37</sup>.

Los taxanos ocupan en la actualidad el primer lugar en la producción de neumonitis por su extenso uso y por su alta frecuencia de daño pulmonar. Paclitaxel es capaz de inducir neumonitis sin el concurso de la radioterapia. La contribución del paclitaxel a la neumonitis por radioterapia la podemos ver en trabajos publicados con pacientes con cáncer de mama, en las que el pulmón está relativamente preservado de la radiación. Así pues, deducimos que únicamente con radioterapia y, según las series, la incidencia de neumonitis oscila entre un 0.5 y un 1%. Hay que recordar que las diferencias en la incidencia dependen a menudo del número de campos de radiación y, con ello, del volumen de pulmón irradiado. Cuando la radioterapia se asocia a quimioterapia convencional en cáncer de mama, la incidencia de neumonitis aumenta hasta un 3% pero este aumento de la incidencia depende casi de forma exclusiva de aquellos tratamientos que se realizan de forma concomitante. Mientras que con quimioterapia y radioterapia administradas secuencialmente

el número de neumonitis es el mismo, cuando el tratamiento se ejecuta de forma simultánea, la incidencia se multiplica por 8<sup>38</sup>. Cuando la radioterapia se asocia a una quimioterapia basada en doxorubicina y a esta combinación se añade paclitaxel, el porcentaje de neumonitis se sitúa en el 14.6%<sup>39</sup>. La experiencia de paclitaxel o docetaxel en administración semanal, solos o asociados a gemcitabina, muestra una toxicidad extrema<sup>40-42</sup>.

Metotrexato merece una especial mención en la producción de neumonitis. Descrita por primera vez en 1969, la frecuencia oscila entre el 0.3 y el 7.5% y es grave e imprevisible. Su importancia radica en el hecho que metotrexato no sólo es utilizado como antineoplásico en cáncer de pulmón, de mama, enfermedades hematológicas, micosis fungoides y meduloblastoma, entre otros, sino también como antiinflamatorio en multitud de enfermedades sistémicas como la psoriasis, la artritis reumatoide o psoriásica, cirrosis biliar primaria, polimiositis, asma, así como en el pénfigo vulgar y en el embarazo ectópico, por citar unos ejemplos<sup>43</sup>.

Imatinib es un tratamiento efectivo de la leucemia mieloide crónica y, como en el resto de fármacos que producen neumonitis, se considera un mecanismo inmunoalérgico el que provoca una alveolitis. Como particularidad, imatinib produce un síndrome de retención de líquidos en un 2.3% y puede provocar, con ello, edema pulmonar<sup>44</sup>.

Gemcitabina es un derivado de la citarabina y uno de los fármacos más activos en el cáncer de pulmón amicrocítico. Causará disnea en un 8% de los pacientes, generalmente pocas horas después de la administración del fármaco y puede asociarse a broncoespasmo. Un 25% de los pacientes presentarán un empeoramiento de su disnea a lo largo de la duración del tratamiento. Se han descrito numerosos casos de toxicidad pulmonar grave con gemcitabina sola o combinada con otros quimioterápicos. Tampoco es posible administrar la gemcitabina a dosis plenas cuando se asocia a la radioterapia. Así, en un estudio fase I-II en cáncer de pulmón amicrocítico localmente avanzado, se intentó evaluar toxicidad y tasa de respuesta a la combinación de gemcitabina a dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> y radioterapia, 60 Gy en fraccionamiento estándar. Aunque la toxicidad estuvo relacionada con el volumen de irradiación, la neumonitis de grado 3 o superior se presentó en la mitad de los casos, produciéndose 2 muertes por toxicidad pulmonar y esofagitis grado 3 o más en un 38%. Cuando se administra junto a radioterapia, la dosis máxima tolerada de gemcitabina se sitúa entre los 70 y los 350 mg/m<sup>2</sup> cuando se realiza una administración semanal<sup>45</sup>. Administrada 2 veces por semana junto a radioterapia, la dosis máxima tolerada en un ensayo clínico fue de 35 mg/m<sup>2</sup> por administración<sup>46</sup>. Estas dosis son muy inferiores a las habituales de gemcitabina como tratamiento único. En estudios experimentales se ha visto que la gemcitabina induce su efecto radiosensibilizador en las primeras 2 horas, permaneciendo este efecto durante unas 72 horas. Su mecanismo de acción se produce por inducción de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas y esta respuesta inflamatoria se multiplica con la asociación de radioterapia<sup>47</sup>.

Los antiandrógenos producen de forma infrecuente neumonitis y fibrosis pulmonar. Aunque la incidencia conocida con los antiandrógenos más usados en nuestro país es del orden de 1 a 4 casos por mil, la extraordinaria difusión de estos hace que sea una posibilidad a tener en cuenta<sup>48</sup>.

### Miocardiopatía

La doxorubicina representa el máximo exponente de la toxicidad cardiaca por fármacos. Aunque los efectos de la radiación o de las antraciclinas en el corazón son difíciles de detectar, la doxorubicina daña el miocardio de forma directa y puede causar miocardiopatía. Un 8% de las mujeres tratadas con doxorubicina tienen evidencia ecocardiográfica de disfunción sistólica o fracción de eyección ventricular izquierda reducida, mientras que la afectación es menor del 1% en las mujeres tratadas con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo. Los factores de riesgo que pueden agravar esta toxicidad son una dosis acumulada alta, la edad avanzada, la enfermedad cardiaca previa, una irradiación mediastínica previa o la administración de fármacos de forma concomitante como paclitaxel o trastuzumab<sup>49-51</sup>. La incidencia es menor del 1% siempre que las dosis totales de doxorubicina de mantengan en 240-300 mg/m<sup>2</sup><sup>52</sup>.

El efecto aditivo de trastuzumab se objetiva en el hecho que un 3% de las mujeres con cáncer de mama avanzado tratadas con este fármaco desarrolla miocardiopatía<sup>51</sup> y la incidencia aumenta hasta un 18% cuando éste se administra junto a doxorubicina<sup>53</sup>.

### Edema pulmonar no cardiogénico

El edema pulmonar no cardiogénico es un cuadro poco frecuente y difícil de identificar. Se manifiesta en forma de disnea grave, taquipnea, tos, astenia y febrícula y aparece pocos días después de la administración del fármaco desencadenante. Es habitual encontrar hipoxemia y crepitanes a la exploración e infiltrados alveolares confluentes, simulando la clínica de una insuficiencia cardiaca congestiva. El diagnóstico debe hacerse por exclusión, siendo necesario descartar un origen cardiaco, infeccioso, metabólico o relacionado con la propia neoplasia, encontrándose con frecuencia episodios con clínica leve en anteriores administraciones del fármaco. Las sustancias más frecuentemente relacionadas con este cuadro son la citarabina a dosis altas, usada en el tratamiento de enfermedades hematológicas, la interleuquina 2 (12% de los casos), ácido transretinoico (12%) y trióxido de arsénico (15%), usados en el tratamiento y en la recaída, respectivamente, de la leucemia aguda promielocítica, la asociación de mitomicina y vinblastina (2%) y, muy ocasionalmente, gemcitabina (0.1%). El mecanismo de producción es desconocido. Con su identificación a tiempo, es un cuadro completamente reversible y requiere la supresión del agente causante, el tratamiento de soporte adecuado y la administración endovenosa de corticoides<sup>54, 55</sup>.

### Esofagitis

Para valorar el efecto del tratamiento asociado a radioterapia sobre la toxicidad esofágica hemos recogido el registro de toxicidades en tratamientos combinados para cáncer de pulmón, donde el esófago no era irradiado de forma expresa sino que se consideraba un órgano de riesgo.

El primer ejemplo lo encontramos en un trabajo de Turrissi sobre cáncer de pulmón de célula pequeña en el que después de 4 ciclos de cisplatino y etopósido se administraba una dosis de 45 Gy de radioterapia de forma normofraccionada en 5 semanas o en régimen de hiperfraccionamiento

en 3 semanas. En este caso la esofagitis de grado 3 o mayor pasa del 16% en el grupo de radioterapia normofraccionada al 32% en el grupo de hiperfraccionamiento, haciendo énfasis en que todos los pacientes recuperaron su capacidad para tragar y no se provocaron estenosis esofágicas. A cambio, se incrementó del 16 al 26% la supervivencia global a los 5 años<sup>24</sup>. Es importante, pues, la adecuada valoración del riesgo asumido y del beneficio obtenido para asegurar que esta relación sea favorable. Este dilema también lo podemos encontrar en estudios como el de Curran y colaboradores en que cisplatino y vinblastina era superior cuando se administraba junto a radioterapia que cuando la administración era secuencial, en carcinomas de pulmón amicrocíticos inoperables, pero con un aumento de la esofagitis del 4 al 25%<sup>20</sup>. Un trabajo de Choi de estructura parecida al de Turrisi pero con 3 fármacos (cisplatino, etopósido y ciclofosfamida), 3 ciclos, y escalada de dosis con radioterapia, en cáncer de pulmón de célula pequeña, nos muestra que la esofagitis grado 4 afecta a más de dos tercios de los pacientes a partir de 50 Gy en régimen de hiperfraccionamiento mientras que en fraccionamiento estándar se pueden alcanzar dosis de hasta 70 Gy con tasas de toxicidad aceptables<sup>56</sup>. De los diversos estudios publicados con cáncer de pulmón amicrocítico deducimos que la toxicidad esofágica aumenta tanto en función de la agresividad de la radioterapia como del tipo y la cantidad de fármacos asociados. Así, vemos que si con radioterapia sola a dosis de 60 Gy la esofagitis grado 3 o superior se presenta en un 5% de los casos<sup>57</sup>, cuando asociamos a ésta paclitaxel la toxicidad aumenta a un 17%<sup>58</sup>. Si a una dosis de radioterapia parecida, de 66 Gy, le asociamos paclitaxel y carboplatino, presentan esofagitis grado 3 un 25% de los pacientes<sup>58</sup>. La radioterapia hiperfraccionada asociada a paclitaxel o cisplatino implica toxicidades del orden del 43%<sup>59</sup>.

### Mielitis

La toxicidad en sistema nervioso central de los tratamientos asociados a radioterapia es relativamente escasa, recogiendo en la literatura casos aislados de mielitis. En el tratamiento de sarcomas parameningeos con dosis altas de radioterapia y largas series de ciclos de quimioterapia con múltiples fármacos se han descrito un 3.4% de mielitis ascendente<sup>60</sup>. Parece que el sistema nervioso central está protegido de la acción tóxica de los citostáticos por la barrera hematoencefálica y esto se ha objetivado por la mayor toxicidad recogida cuando dicha barrera se altera para facilitar la entrada de fármacos en sistema nervioso central<sup>61</sup>.

En cáncer de mama se han descrito de 2 a 3 años después del tratamiento pérdidas de memoria, dificultades de concentración o alteraciones del lenguaje, habiéndose sugerido un efecto tóxico directo o por disminución en la secreción de estrógenos<sup>62</sup>.

### Conclusiones

La asociación de radioterapia con otros tratamientos es inevitable ya que la combinación se ha mostrado muchas veces beneficiosa para los pacientes. Dado que a la toxicidad de un tratamiento contribuyen todos sus componentes, queda en nuestra mano intentar que la contribución de la radioterapia

a dicha toxicidad sea la mínima, utilizando los medios técnicos a nuestro alcance para limitar la dosis sobre los órganos críticos y adaptando el fraccionamiento y las dosis totales a cada caso.

### Bibliografía

1. Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med* 1975;293:80-3
2. Fisher B, Costantino J, Redmon C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84
3. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8
4. Dalberg K, Johansson H, Johansson U, et al. A randomized trial of long term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Cancer* 1998;82:2204-11
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polichemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42
6. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:101a (abstract)
7. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60
8. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer: results of a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:703-8
9. Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R, et al. Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma: a randomized trial of 267 patients. *Cancer* 1995;76:779-86
10. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (the second cooperative study). *Eur J Surg Oncol* 1995;21:69-77
11. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:9-17
12. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1048-54
13. Holmes EC, Gail M. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 1986;4:710-5
14. 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;17:2692-9

15. Wright CD, Menard MT, Wain JC, et al. Induction chemotherapy compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1541-4
16. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (M0) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:31-6
17. 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. [Erratum, *Ann Intern Med* 1997;126:670]
18. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer* 1995;76:593-601
19. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-5
20. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. Concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstract)
21. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24
22. Arriagada R, Pignon J-P, Ihde DC, et al. Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials among 2140 patients. *Anti-cancer Res* 1994;14:333-5
23. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-60
24. Turrisi AT III, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71
25. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123-30
26. Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113:138-47
27. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:205-9
28. Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L, et al. A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized respectable cancer of the esophagus. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:130a (abstract)
29. Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7
30. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8
31. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84. [Erratum, *J Clin Oncol* 1997;15:866]
32. Cokgor I, Friedman HS, Friedman AH. Chemotherapy for adults with malignant glioma. *Cancer Invest* 1999;17: 264-72
33. Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al.: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18: 321-4
34. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Conclusive results of a randomized phase III trial by the EORTC Brain & RT Groups and NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14): A-2, 1s (abstract)
35. Wazer DE, DiPetrillo T, Schmidt-Ullrich R, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:356-63
36. Delozier T, Switers O, Genot JY, et al. [Tamoxifen adjuvant delays early breast cancer. Results of a cooperative randomized trial]. *Bull Cancer* 1997;84:25-30
37. Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: thin section CT findings in 60 patients. *Radiology* 2002;224:852-60
38. Lingos TI, Rect. A, Vicini F, et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:355-60
39. Taghian AG, Asad SI, Niermierko A, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1806-11
40. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2003;40:79-84
41. Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyrys S, et al. High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: results of a dose-finding study. *Lung Cancer* 2004;44:363-68
42. Bhatia S, Hanna N, Ansari R, et al. A phase II study of weekly gemcitabine and paclitaxel in patients with previously untreated stage IIIb and IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;38:73-77
43. Imokawa S, Comby TV, Leslie RA, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81
44. Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2002;20:4271-2 (carta)
45. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Phase I trial of weekly-gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:804-10
46. Blackstock AW, Lesser GJ, Fletcher-Steede J, et al. Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1281-9.

- 47 Rube CE, Wilfert F, Uthe D, et al. Increased expression of pro-inflammatory cytokines as a cause of lung toxicity after combined treatment with gemcitabine and thoracic irradiation. *Radiation Therapy and Oncology* 2004;72:231-41
- 48 Bennet CL, Raisch DW, Sartor O. Pneumonitis associated with nonsteroidal antiandrogens: presumptive evidence of a class effect. *Ann Intern Med* 2002;137:625 (carta)
- 49 Shan K, Linkoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58
- 50 Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995;13:2688-99
- 51 Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999;26:Suppl 12:96-101
- 52 Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493-501
- 53 Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;19:98a (abstract)
- 54 Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic Pulmonary edema: an unusual and serious complication on anticancer therapy. *The Oncologist* 2001;6:153-61
- 55 Carrillo-Esper R, Carvajal-Ramos R, Contreras-Domínguez V, et al. Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Mex* 2004;140:547-52
- 56 Choi NC, Rendón II JE, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in Standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3528-36
- 57 Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: Possible survival benefit with  $\geq 69.6$  Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990;8:1543-55
- 58 Choy H, Laporte K, Knill-Selby E, et al. Esophagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:90-6
- 59 Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D, et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: A multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:689-96
- 60 Raney B, Tefft M, Heyn R, et al. Ascending myelitis after intensive chemotherapy and radiation therapy in children with cranial parameningeal sarcoma. *Cancer* 1992;69:1498-506
- 61 Fortin D, McAllister LD, Nesbit G, et al. Unusual cervical spinal cord toxicity associated with intra-arterial carboplatin, intra-arterial or intravenous etoposide phosphate, and intravenous cyclophosphamide in conjunction with osmotic blood brain-barrier disruption in the vertebral artery. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1794-802
- 62 Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, et al. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:640-50