



Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 62/2010

Madrid, Diciembre de 2010

REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA SOBRE RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

$\frac{A|e}{I|S}$ Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia e Innovación
Avda. de Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 822 20 05
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

<http://publicaciones.administracion.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):

[http://http://www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/62 Radioterapia cancer pulmon.pdf](http://http://www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/62%20Radioterapia%20cancer%20pulmon.pdf)

EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación

N.I.P.O.: 477-10-076-3

I.S.B.N.: No (Free on-line version)

Depósito Legal:

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.

Avda. de Manoteras, 54. 28050 MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Dirección AETS

Antonio Sarriá Santamera

Autores

Manuel Rodríguez Garrido
Talia Rodríguez de la Peña

Edición, maquetación y diseminación

Antonio Hernández Torres

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación.
RODRÍGUEZ GARRIDO M, RODRÍGUEZ DE LA PEÑA T. *“Revisión Sistemática Rápida sobre Radioterapia en Cáncer de Pulmón”*. IPE 62/2010 (AETS-ISCIII)

Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Diciembre de 2010.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

RESUMEN	6
INAHTA STRUCTURED SUMMARY	9
LISTADO DE ABREVIATURAS	11
I. INTRODUCCIÓN Y BASES DE LA RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN	12
I.1. Frecuencia del Cáncer de Pulmón	12
I.2. Modalidades del Cáncer de Pulmón	14
I.3. Estadíos del Cáncer de Pulmón	15
I.3.1. Estadificación del CPCNP	15
I.3.2. Estadificación del CPCP	18
I.4. Tratamientos que no utilizan radioterapia	19
I.5. Modalidades de tratamientos físicos en el cáncer	21
I.6. Tratamientos que utilizan radiaciones	25
II. OBJETIVO DEL ESTUDIO	27
III. MATERIAL Y MÉTODOS	28
III.1. Selección de los estudios	28
III.2. Estrategias de búsqueda	28
III.3. Identificación y selección de los estudios	32
III.4. Evaluación metodológica de la calidad	35
III.5. Extracción de los datos de los estudios	36
III.6. Análisis	37
IV. RESULTADOS	41
IV.1. Análisis cualitativo	41
IV.2. Descripción cualitativa de los estudios seleccionados	47
IV.3. Síntesis de los estudios (análisis cuantitativo)	58
IV.4. Análisis de los estudios	69
IV.5. Análisis de la sensibilidad	69
V. DISCUSIÓN	72
V.1. Resultados cualitativos	72
V.2. Resultados cuantitativos	75
VI. CONCLUSIONES	77
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXO I. Estrategia de búsqueda	99
ANEXO II. Tabla de artículos excluidos	103
TABLAS	
Tabla 1. Cuatro causas principales de muerte. España, 2006	13
Tabla 2. Tasas de mortalidad por Cáncer de Pulmón	13
Tabla 3. Definiciones TNM	17
Tabla 4. Exploraciones y dosis equivalentes efectivas	21
Tabla 5. Algunos tipos de RTP	22
Tabla 6. Criterios de inclusión	28
Tabla 7. Criterios de exclusión	28
Tabla 8. Tipos de búsqueda	30
Tabla 9. Descripción de algunas fuentes de información	31

Tabla 10. Adaptada y traducida de niveles de evidencia	38
Tabla 11. En la que se relaciona el tipo de tumor con los resultados del tratamiento	52
Tabla 12. Cont.	53
Tabla 13. Cont.	54
Tabla 14. Cont.	55
Tabla 15. Cont.	56
Tabla 16. Cont.	57
Tabla 17. Características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa	64
Tabla 18. Otras características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa	65
Tabla 19. Datos de los metanálisis	67
Tabla 20. Otros datos de los metanálisis	67
Tabla 21. MA de la Tasa Global de Respuesta (modelo aleatorio), método de la inversa de la varianza	67
Tabla 22. ID, OR e IC al 95% de cada estudio incluido.....	68
Tabla 23. Análisis de Sensibilidad. MA sin el estudio de Sarihan del año 2004	70
Tabla 24. Análisis de sensibilidad, añadiendo los estudios de Belderbos y Reinfuss	70
Tabla 25. Análisis de sensibilidad (modelo aleatorio), añadiendo los estudios de Belderbos, J y Reinfuss, M.....	71
Tabla 26. Búsqueda primaria	99
Tabla 27. Búsqueda terciaria	100
Tabla 28. Cont. Búsqueda terciaria	101
Tabla 29. Artículos excluidos	103

GRÁFICOS Y FIGURAS

Gráfico 1. Selección de los estudios	35
Gráfico 2. Estudio bibliométrico para RTP en Cáncer de Pulmón (MEDLINE)	42
Gráfico 3. Estudio bibliométrico para RTP en Cáncer de Pulmón (EMBASE)	42
Gráfico 4. De embudo (metanálisis: QRTP concomitante vs respuesta a la RTP con o sin QTP previa	68
Figura 1. Riesgo de sesgo	65
Figura 2. Sumario de riesgo de sesgo	66
Figura 3. Metanálisis de QRTP concomitante vs RTP con o sin RTP previa	68

RESUMEN

1. OBJETIVO DEL INFORME

La RTP (Radioterapia) es una tecnología de tratamiento que puede ser dada con intención paliativa o curativa. Suministra radiación ionizante a través de un aparato externo al paciente y dirigida fundamentalmente al foco tumoral. La incidencia en España del Cáncer de Pulmón, fue del 68,30 para hombres y del 13,80 en mujeres. Estas cifras del año 2007 son tasas ajustadas por 100.000 habitantes (referidas a población estándar europea). El objetivo de este informe es establecer, a la vista de la evidencia científica (médica) disponible, la eficacia de la RTP en los diferentes procesos oncológicos pulmonares (CPCNP y CPCP) para valorar su efectividad clínica y recopilar datos respecto a la toxicidad y seguridad de la técnica.

La cuestión que se pretende responder es si esta tecnología, en el campo de la oncología, es capaz de proporcionar una mejor terapia, en comparación con las otras tecnologías terapéuticas (cirugía y QTP) y valorar si la combinación de QTP y RTP puede ir mejor que la RTP o QTP solas, y por último determinar, si es posible, la mejor forma de administrar la RTP (secuencial, concomitante, hiperfraccionada, etc..)

2. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática y un meta-análisis (MA) de la literatura científica (médica) conforme a los principios metodológicos del CRD británico y de la *Colaboración Cochrane*, entre otros.

La búsqueda de artículos se ha realizado, en principio, sin restricción de lenguas, desde el año 2000 al 2010 en las bases de datos de la Cochrane, MEDLINE, EMBASE y CANCERLIT, entre otras, utilizando las palabras clave *Radiotherapy, Hyperfractionated Radiotherapy, Chemoradiotherapy, Lung, Pulmonary, Oncology, Neoplasms, Tumor* combinadas mediante diferentes operadores booleanos.

Se recuperaron e incluyeron artículos originales publicados en revistas con revisión por pares que suministraran datos primarios y que fueran Ensayos Clínicos Aleatorios y que realizaran la RTP en más de 12 pacientes. Se excluyeron artículos duplicados o con insuficiente información para su valoración. Se realizó una evaluación crítica sobre la calidad de los estudios según criterios de MBE para tecnologías terapéuticas, se clasificaron según el tipo de orientación del estudio y se tabularon las características y resultados de los artículos seleccionados.

Se realizaron 3 MA basados en el modelo de efectos fijos para variables de resultados terapéuticos (TGR o Tasa General de Respuesta), número de Recidivas (RD) y número de supervivientes (SG), de 4 artículos. También se realizó un Análisis de sensibilidad (eliminando un artículo) o añadiendo dos artículos nuevos. También se realizaron 2 MA más, basados en el modelo de efectos aleatorios.

3. RESULTADOS

De los 504 artículos que inicialmente se recuperaron, sólo 26 fueron seleccionados, y de ellos, 6 se utilizaron en el meta-análisis. Se trata de 26 estudios prospectivos, ensayos clínicos controlados y aleatorios, excepto uno. 3 de ellos referentes a CPCP y 23 referentes a CPCNP. Todos son de Grado y Nivel A (1b) de clasificación de la calidad, excepto uno que fue B (2c), si bien en 8 de ellos se puso un signo menos delante, indicando un IC amplio o una heterogeneidad no explicable. Todos (excepto uno) tenían 2 brazos, uno experimental y otro control, que trataban de la RTP en sus diversas modalidades (RHA (RTP Hiperfraccionada Acelerada), secuencial con QTP, concomitante con QTP, etc.) vs otra modalidad distinta de darla. 7 estudios no se terminaron por dificultades en el reclutamiento de sujetos u otros motivos. Todos también, menos uno en que la RTP fue paliativa, daban la RTP con intención curativa. En 11 se realizó el análisis teniendo en cuenta la intención de tratar, en 12 hubo estimaciones puntuales y medidas de variabilidad previas y en 11 se señaló la forma de realizar la aleatorización. En ninguno se hace referencia al cegamiento.

El número total de pacientes incluidos en los 3 MAs (de los estudios de Huber, Scagliotti, Sarihan y Zatloukal) ha sido de 677, 758 y 585 respectivamente. Los resultados agregados fueron para la TRG, RD y SG los siguientes: RR = 1.26 (1.06 - 1.50), RR = 0.83 (0.73 - 0.93) y RR de 1.51 (1.15 - 1.98) respectivamente, con Z (prueba del efecto global) de 2.64, Z de 3.12 y Z de 2.95 respectivamente con P = 0.008, P = 0.002 y P = 0.0003, por lo tanto significativas. Las pruebas de heterogeneidad fueron negativas (Prueba Q e I²). Por ello concluimos que la QRTP concomitante salió favorecida en esas tres variables (TRG, RD y SG) respecto a la RTP sola o con QTP previa.

Análisis de Sensibilidad: En el 1er metanálisis realizado para el estudio de sensibilidad, se quitó el estudio de Sarihan (que no daba significación a la diferencia entre los 2 brazos) y los resultados no variaron (RR de 1.23 (1.05 - 1.54)) y la heterogeneidad siguió siendo no significativa. En el 2º metanálisis, realizado para el estudio de sensibilidad, se añadieron 2 estudios (el de Reinfuss y Belderbos o nºs 11 y 13) que no daban significación entre sus brazos pero debido a que sus intervenciones diferían de las contempladas en nuestros metanálisis originales, la heterogeneidad se hizo significativa, al mismo tiempo que disminuía el RR hasta no ser concluyente. Por último se hicieron 2 metanálisis con el tipo de efecto aleatorio, método de la inversa de la varianza y utilizando la OR como medida del efecto respecto de la TGR dando el mismo resultado que los metanálisis originales, es decir favorable a la QRTP concomitante, aunque aumentando la heterogeneidad hasta hacerla significativa.

Respecto al análisis cualitativo hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo experimental (respecto a Recidivas, SLE (Supervivencia Libre de Enfermedad), respecto a TDP (Tiempo de Progresión) y SG (Supervivencia General), y respecto a respondedores objetivos = completos + parciales (en SG y SLE)) en 3 estudios (Huber, Scagliotti y Zatloukal) comparando la RTP con o sin QTP previa vs la QRTP concomitante. La Técnica RHA dio resultados favorables tanto en el CPCNP como en el CPCP (cuando se utiliza precoz y concomitante RHA con QTP). La RTP secuencial con QTP, comparada con la RTP, sólo fue mejor en carcinomas de alto riesgo. Igualmente tuvo mejor SG la QRTP concomitante frente a la RTP sola. Por último fue mejor (dentro de la QRTP concomitante) el brazo de irradiación en el campo IFI o involved field irradiation que el brazo elective nodal irradiation (ENI) o

irradiación electiva de los ganglios, pero son necesarios más estudios (y metánlisis) para confirmar estos resultados.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La RTP es una tecnología terapéutica útil en el tratamiento de tumores malignos pulmonares, sean CPCP o CPCNP. Hay indicios poderosos basados en el MA de que la modalidad más útil es la QRTP concomitante. En algunos estudios dicha modalidad lleva aparejado un aumento de las toxicidades de nivel 3, 4 o más, incluso con muertes debidas a dicha toxicidad. En otros estudios no es así. Por lo tanto se debería administrar la QRTP concomitante de manera que produjese ese plus de beneficio en tasas de respuestas, disminución del número de recidivas y aumento en el número de supervivientes, sin necesidad de un aumento de las toxicidades graves o muertes por este motivo. Se recomienda realizar más estudios ECCA para determinar de forma segura la manera de administrar la QRTP concomitante sin aumentar la toxicidad y realizar más MAs para confirmar con más número de sujetos los resultados obtenidos en este informe.

INAHTA STRUCTURED SUMMARY

RAPID SYSTEMATIC REVIEW ON RADIOTHERAPY IN LUNG CANCER

Author(s): Rodríguez Garrido M, Rodríguez de la Peña T. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Rodríguez Garrido M. **Date:** Dec 2010 **Pages:** 104 **References:** 337 **Price:** 20 Euros (paper version). **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **NIPO:** 477-10-076-3 **ISBN:** No (Free On-line version) **Technology:** Radiotherapy. **MeSH keywords:** Radiotherapy, Hyperfractionated Radiotherapy, Chemoradiotherapy, Lung, Pulmonary, Oncology, Neoplasms, Tumor.

Purpose of assessment: The objective of this report is to assess, in light of the existing scientific (medical) evidence, the relative contribution of Radiotherapy to clinical management of Lung Cancer patients. This report aims to answer if this technology is able to provide a higher therapeutic efficiency compared to other therapeutical available technologies (surgery, chemotherapy); if it influences the patients' therapeutic management and in which way a combination of these therapies and the form to administer the same (sequential, concurrent) are important for the benefit of the patient. Finally, we try to assess the secondary effects or toxicities that are involved in its use.

Clinical review: Systematic review and meta-analysis (MA) using the Evidence Based Medicine criteria according to an explicit methodology used and published by the Cochrane Collaboration, the British CRD and ourselves. Analysis of the available medical literature limited to the last 10 years on Lung Cancer and Radiotherapy.

Data Sources: MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT and Cochrane Library, amongst others.

Basis for data selection: Originals containing primary data of more than 12 human subjects, using Radiotherapy as a treating technology in its different kinds: Fractionated or Hyperfractionated (Accelerated) Radiotherapy, 3 Dimensions Radiotherapy, etc. and quality exclusion criteria. **Review process:** Undertaken by experts in Nuclear Medicine. **Cost / economic analysis:** No. **Expert opinion:** Expert review.

Content of report / Main findings: 504 articles met the screening criteria, but only 26 were finally selected and 6 were used in the MA, though only 4 were definitively included. These 26 articles (all prospective and RCTs, but one) were classified according to their methodological quality and recommendation in Grade and Level A (1b), but one that was classified as B (2c). 8 articles had a sign minus before the A (1b) classification to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because had wide ICs or troublesome heterogeneity. Only 3 articles treated with SCLC (Small Cell Lung Cancer). 7 studies were not finished because of lack of accrual or other causes. The blindness was not referred in any article. In 11 studies was an ITT analysis and also 11 studies indicated the way they did the randomization. In 12 studies was referred measures of variability and point estimations.

Total patients included in the 3 MAs we did ($n = 4$, articles of Huber, Scagliotti, Sarihan and Zatloukal) were 677, 758 y 585 respectively. The pooled results were for Overall Response Rate, number of Relapses and number of Survivors, the following: RR = 1.26 (1.06 - 1.50), RR = 0.83 (0.73 - 0.93) and RR 1.51 (1.15 - 1.98) respectively, with Z (global effect test) = 2.64, 3.12 and 2.95 respectively with $P = 0.008$, $P = 0.002$ y $P = 0.0003$, statistically significant. The proofs of heterogeneity were negatives

(Q test and I²). We conclude then, that concurrent chemo-radiotherapy was favoured in these 3 variables in relation with RTP alone or with previous chemotherapy.

We did a Sensitivity Analysis of the Overall Response Rate MA, taking out an article (that of Sarihan that gave no significance to the difference between the two arms and could cause heterogeneity) and after other Sensitivity Analysis adding 2 articles more. In the first case the pooled values of RR were 1.23 (1.05 – 1.54) and heterogeneity continued to be negative. When adding two articles more (those of Reinfuss and Belderbos, that gave no significance to the difference between the two arms, and which interventions differed in some way to the ones considered in the original MA) the heterogeneity began to be significant and the pooled RR value diminished until not being conclusive.

To finish, and because the suspicion of heterogeneity, we did also two MAs with the random effect model, using a pooled OR as measure of the effect (respecting the Overall Response Rate) giving also a favourable answer to the experimental arm (that is to say, to the concurrent chemoradiotherapy arm), though the heterogeneity increased until significance.

Respecting the qualitative analysis they were statistical significant, differences between the two arms, favourable to the experimental arm (specially with respect to relapses, Time to Progression, Overall Survival and respecting to objective responders and Disease Free Survival) in 3 studies (Huber, Scagliotti and Zatloukal) comparing RTP with or without previous chemotherapy vs concurrent chemoradiotherapy. Hyperfractionated Accelerated RTP gave favourable results in NSCLC and in SCLC (when used early and concurrent with chemotherapy). Sequential RTP with Chemotherapy, compared with RTP alone, was only better in high risk neoplasms. We got better survival in concurrent chemo-RTP vs RTP alone and was better (in the concurrent chemoRTP) the arm of involved field irradiation vs the arm of elective nodal irradiation, but we deem that are necessary more studies and MAs to confirm these results.

Conclusions/Recommendations: Radiotherapy is an useful therapeutic technique for pulmonary malignancy treatment (not only palliative), with a significant reduction of the size of the lesions, increase in Survival Time, Time to Progression, Disease Free Survival Time and decrease of Relapses.

There are powerful indications based on MA that the most useful mode of administering RTP would be the concurrent chemo-RTP. In some Studies this option increases the number of serious toxicities, even death. But in other studies is not the same. This means that we should administer concurrent chemo-RTP in a way that we could get this benefit surplus, avoiding the fatal/serious complications. We recommend strongly to undertake more RCT studies to determine in a secure way the manner of administering concurrent chemo-RTP without incremental of toxicities. Also we recommend strongly to carry out more MAs to confirm with a greater number of patients the results we have obtained in this report.

It would be very interesting also to have MAs or RCT studies to confirm the findings in the qualitative analysis that we have got.

LISTADO DE ABREVIATURAS

EC, ECC	Ensayo Clínico, Id Controlado
ECCA	Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado
FECG	Factor estimulante de colonias de granulocitos
ICP	Irradiación Craneal Profiláctica
RTPT	Radioterapia torácica
SG, SLE	Supervivencia General, Id sin Enfermedad.
VEC	Volumen Estándar de Captación (SUV) en la PET
CDV	Calidad de Vida
RTP	Radioterapia
QTP	Quimioterapia
QRTP	Quimioradioterapia
RIO	Radioterapia intraoperatoria
RTPO	Radioterapia post-operatoria
CRI	Coeficiente de Riesgo instantáneo
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
TAC	Tomografía Axial Computerizada
RM	Resonancia Magnética
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
RS	Revisión sistemática
MA	Meta-análisis
Se	Sensibilidad
Sp	Especificidad
EE	Error estándar
DE	Desviación estándar
IC	Intervalo de confianza (al 95%)
AP	Anatomía patológica
CPCNP	Carcinoma de pulmón de células no pequeñas
CPCP	Carcinoma de pulmón de células pequeñas

1. INTRODUCCIÓN Y BASES DE LA RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

Este informe sobre Radioterapia en Neoplasias Pulmonares tiene una estructura similar (salvo su distinto tratamiento estadístico) a otros informes anteriores nuestros hechos sobre métodos terapéuticos como los implantes cocleares o bien sobre métodos diagnósticos como la RM, y la Tomografía por Emisión de Positrones en distintas situaciones diagnósticas: Oncología en general, Cáncer de Mama, Ovario y Testículo, también situaciones clínicas contempladas en el método del uso tutelado (UT) que se siguió en España durante dos años y situaciones no contempladas en dicho método, PET-TAC, etc.¹⁻⁷ (ver bibliografía).

Los siguientes datos estadísticos de incidencia y mortalidad de este primer apartado (dentro del primer capítulo) han sido tomados del CNE (Centro Nacional de Epidemiología) español situado en el Instituto de Salud Carlos III, transcritos de un informe excelente realizado en el año 2009 por Anna Cobanes Domenech y otros.⁸ (ver bibliografía).

En los temas de Radioterapia Intraoperatoria y Braquiterapia se han utilizado los trabajos de Ana López de Andrés, José María Amate Blanco y otros. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III- Ministerio de Sanidad y Consumo, titulados “Radioterapia Intraoperatoria” y “Braquiterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico y de otras localizaciones (excluidas las prostáticas)” que nos han parecido muy serios y bien realizados.^{9,10}

Pero para la readacción de los apartados de estadíaje y terapia, se han tenido en cuenta fundamentalmente los Trabajos ó Revisiones realizados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EE. UU., titulados cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas. Tratamiento.^{11,12}, aunque también se han tenido en cuenta otros artículos, revisiones e informes. Ello se ha hecho por la amplitud y variedad de los temas tratados, las amplias referencias bibliográficas, que hemos revisado, y la claridad y profundidad de la exposición en los aspectos muy complejos (al menos en apariencia) que presenta la neoplasia que nos ocupa.

1.1. FRECUENCIA DEL CÁNCER DE PULMÓN

En el año 2006 el cáncer produjo más de 98.000 defunciones en España, 61.000 en hombres y 37.000 en mujeres, es decir, tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer. Los tumores malignos han sido la 2.^a causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio. Desde el año 2005, los tumores son la 1.^a causa de muerte en los hombres y se mantienen en un 2.^o lugar en las mujeres.

La mortalidad es el único indicador de frecuencia de enfermedad con carácter universal disponible en nuestro país. Para algunos tumores malignos, la tasa de mortalidad es un buen indicador de su incidencia, ya sea debido a la alta letalidad —por ejemplo, los cánceres de esófago, estómago, páncreas, hígado y pulmón— o a los problemas

derivados de la distinción entre lesiones transicionales y malignas –como es el caso del cáncer de vejiga. Sin embargo, para tumores con alta supervivencia, la mortalidad no refleja adecuadamente la importancia de estos tumores. No obstante, en términos globales, la mortalidad sigue representando un buen estimador del impacto global de cada tumor en la población, en términos de frecuencia y gravedad.

De todas maneras la incidencia en España del Cáncer de Pulmón, fue del 68,30 para hombres y del 13,80 en mujeres. Estas cifras del año 2007 son tasas ajustadas por 100.000 habitantes (referidas a población estándar europea).

En cuanto a la mortalidad: en la tabla siguiente vemos las 4 causas más importantes de mortalidad en España referidas al año 2006.

Tabla 1. Cuatro causas principales de muerte. España, 2006.

	Causa	Número de defunciones	Tasa cruda	Tasa ajustada	Porcentaje del total
1	Tumores malignos	98.046	224.205	158.333	26,6
2	Enfermedades del corazón	76.866	175.772	102.59	20,8
3	Enfermedades cerebrovasculares	32.758	74.909	41.876	8,9
4	E. crónicas de las vías respiratorias inferiores	14.303	32.707	18.317	3,9

En cuanto a la mortalidad por cáncer de pulmón en España consideremos los siguientes datos referidos al año 2007.⁸

Tabla 2. Tasas de mortalidad por cáncer de pulmón

CIE	CAUSA	DEFU	EDAD	TASAE	SEE	TASAW	TATRU	TACU	CRUDA*
C33-C34	PULMÓN	17.162	68,45	64,61	.5060	43,15	64,19	5,08	77,46

* CIE Clasificación Internacional de Enfermedades. CAUSA Causa de defunción. DEFU Número de defunciones. EDAD Edad promedio a la defunción. TASAE Tasa ajustada x 100.000 (Población estándar europea). SEE Error estándar de la TASAE. TASAW Tasa ajustada x 100.000 (Población estándar mundial). TATRU Tasa truncada ajustada x 100.000. TACU Riesgo acumulado 0-74 años (en porcentaje). CRUDA Tasa cruda x 100.000

Vemos, por lo tanto, que los tumores malignos son el 26,6% de todas las muertes en nuestro país y primera causa de muerte. El cáncer de pulmón es la causa de mortalidad más frecuente de los cánceres en hombres en España y la causa más frecuente de mortalidad respecto a los cánceres en los EE.UU. En éste país la tasa de supervivencia relativa a cinco años durante el período 1995–2001 para los pacientes de cáncer de pulmón fue de 15,7%.^{11, 12}

El cálculo del número de casos nuevos y defunciones por cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas) en los Estados Unidos en 2009,^{11, 12} arrojó los siguientes datos:

- Casos nuevos: 219.440.
- Defunciones: 153.390.

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos.¹¹ La tasa de supervivencia relativa a cinco años, como se ha dicho, durante el período 1995–2001 para los pacientes de cáncer de pulmón fue de 15,7%. La tasa

de supervivencia relativa a cinco años varía notablemente según el estadio en el momento del diagnóstico; es de 49, 16 y 2% para los pacientes con enfermedad en estadio local, regional y distante, respectivamente.¹¹

De estos datos de incidencia, supervivencia y mortalidad se deduce que este tumor maligno tiene una alta incidencia, una baja supervivencia a 5 años y una alta mortalidad, si a ello le sumamos que en las mujeres está aumentando la mortalidad (1,75% cada año)⁸ debido a esta patología, vemos la gran importancia que tiene esta neoplasia actualmente.

Los pacientes con enfermedad resecable se pueden curar mediante cirugía o cirugía con quimioterapia adyuvante. En un gran número de pacientes con enfermedad irresecable, se puede lograr el control local con radioterapia, pero solo se obtiene la curación en un número reducido de pacientes. Los pacientes con enfermedad local avanzada e irresecable pueden alcanzar una supervivencia a largo plazo con radioterapia combinada con quimioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica avanzada pueden lograr mejor supervivencia y paliación de los síntomas con quimioterapia.^{11, 12}

Cáncer de pulmón de células pequeñas

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) representa aproximadamente 15% de los carcinomas broncogénicos. La incidencia general y las tasas de mortalidad por CPCP en los Estados Unidos han disminuido durante los últimos decenios.¹² Sin tratamiento, el CPCP tiene la evolución clínica más dinámica que cualquier tipo de tumor pulmonar, con una mediana de supervivencia de solo 2 a 4 meses desde el momento del diagnóstico. En comparación con otros tipos de células de cáncer de pulmón, el CPCP responde más a la quimioterapia y la radioterapia; sin embargo, es difícil lograr la curación porque el CPCP tiene mayor tendencia a estar ampliamente diseminado en el momento del diagnóstico. Es el cáncer que se relaciona más habitualmente con los síndromes paraneoplásicos, incluso el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, la degeneración cerebelar paraneoplásica y el síndrome miasténico de Lambert-Eaton¹².

1.2. MODALIDADES DE CÁNCERES DE PULMÓN

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

El cáncer de pulmón de células no pequeñas es un agregado heterogéneo de histologías. Las histologías más comunes son el carcinoma de células epidermoides o escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. Estas histologías a menudo se clasifican juntas porque los métodos de diagnóstico, la estadificación, el pronóstico y el tratamiento son similares.

Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

La clasificación actual de los subtipos de CPCP es la siguiente: Carcinoma de células pequeñas y Carcinoma combinado de células pequeñas (es decir, CPCP combinado con componentes neoplásicos escamosos o glandulares).¹³ El CPCP que surge de células neuroendocrinas representa un extremo del espectro de los carcinomas neuroendocrinos de pulmón. Los tumores neuroendocrinos incluyen los tumores carcinoides típicos de grado bajo, los carcinoides atípicos de grado intermedio

y los tumores neuroendocrinos de grado alto —incluso el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el CPCP—. Debido a las diferencias en el comportamiento clínico, el tratamiento y la epidemiología, estos tumores se clasifican en forma separada en la clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La variante de CPCP llamada carcinoma mixto de células pequeñas y grandes no se mantuvo en la clasificación revisada por la OMS. En su lugar, ahora se describe el CPCP con solo una variante: CPCP combinado, cuando por lo menos 10% del grueso tumoral tiene un componente asociado de células no pequeñas.

En esta neoplasia de células pequeñas la microscopia electrónica muestra gránulos neurosecretorios de núcleo denso de 100 nm de diámetro.¹⁴ Casi todos los CPCP son inmunorreactivos para la queratina, el factor de transcripción tiroideo 1 y el antígeno de la membrana epitelial. La diferenciación neuroendocrina y neural resulta en la expresión de descarboxilasa dopa, calcitonina, enolasa neuroespecífica, cromogranina A, CD56, péptido secretor de gastrina y factor de crecimiento semejante a la insulina 1. Se pueden encontrar uno o más marcadores de diferenciación neuroendocrina en aproximadamente 75% de los CPCP.¹⁴ Pese a que los cambios malignos preinvasores e in situ se encuentran habitualmente en pacientes de CPCNP, estos hallazgos son poco frecuentes en pacientes de CPCP.¹⁵

Resumiendo las clases de tumores malignos pulmonares, podríamos decir que el CPCNP presenta 3 histologías diferentes más frecuentes: epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. En cambio el CPCP (15% de los carcinomas broncogénicos), dejando de lado a los carcinomas neuroendocrinos que se clasifican aparte, presenta 2 tipos: carcinoma de células pequeñas y carcinoma combinado (con un 10% al menos de células no pequeñas).

1.3. ESTADIOS DEL CÁNCER DE PULMÓN

1.3.1. Estadificación del CPCNP

Antes de proceder a tratar al paciente hay que localizar y estadificar la neoplasia pulmonar primaria o metastásica para sentar el tratamiento y pronóstico. El estadio de la enfermedad se basa en un acombinación de factores clínicos y patológicos. Se debe realizar un estadiaje clínico y otro anatomopatológico. Para el primero suele bastar una Historia Clínica y Exploración Física, amén de Radiografía de Tórax, un Análisis de Laboratorio rutinario y un TAC (con contraste) que debe incluir tórax y parte superior del abdomen, hasta las suprarrenales (No se ha visto que la RM resulte superior).¹⁶ Para el estadiaje anatomopatológico se han de realizar biopsias ganglionares, estudios mediastínicos (mediastinoscopia/mediastinostomía anterior) y bronoscopias. Al analizar los informes de resultados de supervivencia se deberá diferenciar entre estadio clínico y estadio patológico

Las exploraciones óseas y las TAC y RM del cerebro se realizarán en caso de que se sospechen metástasis o si pacientes con enfermedad en estadio III se estudian para modalidades de tratamientos enérgicos (local y combinado). La estadificación quirúrgica del mediastino se consideraba estándar si se necesita una evaluación precisa del estado nodal para determinar el tratamiento. Pero la FDG-PET ha modificado esta opinión en cuanto a la estadificación de los ganglios linfáticos mediastínicos y las metástasis a distancia. La PET parece superior al TAC para la estadificación mediastínica.

Si no existe prueba de enfermedad con metástasis a distancia en la exploración por TAC, la exploración FDG-PET puede complementar la estadificación por TAC del mediastino. La combinación de exploraciones por TAC y PET tiene mayor sensibilidad y especificidad que la exploración por TAC sola.¹⁷

Ya dijimos en la introducción de nuestro informe titulado PET-TAC: Indicaciones, Revisión sistemática y metanálisis⁴ que la PET-TAC presenta una capacidad diagnóstica superior a la TAC y PET solas o con fusión “visual”, lo que influye en el tratamiento de los pacientes.¹⁸⁻²⁰ Esta técnica permite valorar si existe afectación de tejidos circundantes (por ejemplo la pleura), puede determinar la relación del tumor con posibles atelectasias, o señalar afectación ganglionar mediastínica y metástasis a distancia extratorácicas.²¹ La utilización de la PET-TAC como guía en la realización de mediastinoscopias quirúrgicas parece incrementar la precisión diagnóstica del procedimiento.

Además se decía en dicho informe, que con la PET-TAC la planificación de los campos de RTP es más exacta (importante en la RTP del CPCP).²²

La supervivencia de los pacientes después de la resección del CPCNP se relaciona con el número de ganglios linfáticos evaluados durante la cirugía.²³ Una evaluación de estado ganglionar debe incluir entre 11 a 16 ganglios linfáticos.

Las RM mostraron una tendencia hacia una tasa de detección preoperatoria más alta que la exploración por TAC ($P = 0,069$), en la detección de metástasis cerebrales²⁴. Los pacientes con enfermedad en estadios I y II tuvieron una tasa de detección de 4% (es decir, 8 detecciones en 200 pacientes), sin embargo, para las personas con enfermedad en estadio III, la tasa de detección fue de 11,4% (es decir, 15 detecciones en 132 pacientes). La media del diámetro máximo de la metástasis cerebral fue significativamente menor en el grupo de la RM.

Para la estadificación anatomopatológica se necesita la siguiente información: Examen del tumor, Resección de los márgenes y Ganglios linfáticos. Las decisiones para el pronóstico y el tratamiento se basan en alguno de los siguientes factores: Conocimiento del tipo histológico, Tamaño y localización del tumor, Compromiso de la pleura, Márgenes quirúrgicos, Estado y localización de los ganglios linfáticos por plano, Grado del tumor, Invasión linfovascular.

Sistema Internacional de Estadificación para el Cáncer de Pulmón Revisado

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *Union Internationale Contre le Cancer* adoptaron en 1997 el Sistema Internacional de Estadificación para el Cáncer de Pulmón Revisado.^{25, 26} Estas revisiones proveen una mayor especificidad pronóstica para los grupos de pacientes.

El estadio I se divide en dos categorías según el tamaño del tumor: IA (T1, N0, M0) y IB (T2, N0, M0). El estadio II se divide en dos categorías según el tamaño del tumor y según el estado ganglionar: IIA (T1, N1, M0) y IIB (T2, N1, M0) y (T3, N0, M0). Este último antes estaba en el IIIA.

Este cambio nos dice que muchos pacientes con invasión de la pleura parietal o la pared pectoral debido a tumores con base en la pleura o el surco superior (T3), pero con ganglios linfáticos negativos (NO), se tratan frecuentemente con cirugía, algunas veces combinada con radioterapia o QRTP con resultados parecidos a los de aquellos pacientes en estadio II con tumor extirpado.

Los nódulos tumorales satélites que están en el mismo lóbulo que la lesión primaria, pero que no son ganglios linfáticos, se deben clasificar como lesiones T4. La metástasis ipsilateral intrapulmonar en un lóbulo que no sea el de la lesión primaria se debe clasificar como lesión M1 (estadio IV). El AJCC designó los estadios mediante la clasificación TNM.²⁶

Tabla 3. Definiciones TNM

Tumor primario (T)	Ganglios linfáticos regionales (N)	Metástasis a distancia (M)
TX: El tumor primario no se puede evaluar o se comprobó el tumor por la presencia de células malignas en el esputo o las secreciones bronquiales, pero no se visualizó mediante imagenología o broncoscopia.	NX: Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.	MX: No se puede evaluar una metástasis a distancia.
T0: no hay prueba de tumor primario	N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.	M0: No hay metástasis a distancia
Tis: carcinoma in situ.		
T1: tumor que mide 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado por pleura pulmonar o visceral, y sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que un lóbulo bronquial (es decir, no está en el bronquio principal). [Nota: el tumor superficial no común de cualquier tamaño con su componente invasor limitado a la pared bronquial, que se puede extender aproximándose al bronquio principal, también se clasifica como T1.]	N1. Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales o los ganglios linfáticos hiliares ipsilaterales, y ganglios intrapulmonares comprometidos por extensión directa del tumor primario	M1. Hay metástasis a distancia [Nota: M1 incluye nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo diferente (ipsilateral o contralateral).]
T2: tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o grado: Mayor de 3 cm en su dimensión mayor, compromete el bronquio principal y está a 2 cm o más de la carina. Invade la pleura visceral. Se relaciona con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar, pero que no compromete todo el pulmón	N2. Metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) ipsilateral(es) o en el/los ganglio(s) linfático(s) subcarinal(es).	
T3: tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de los siguientes sitios: pared torácica (incluso tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, pero sin compromiso de la carina; o atelectasia relacionada con neumonitis obstructiva de todo el pulmón	N3. Metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hilar(es) contralateral(es), escaleno(s) ipsilateral(es) o contralateral(es), o supraclavicular(es).	
T4: tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes sitios: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o tumores ganglionares separados en el mismo lóbulo; o tumor con derrame pleural maligno.		

Agrupación por estadios del AJCC

Carcinoma oculto: TX, N0, M0; *Estadio 0*: Tis, N0, M0; *Estadio IA*: T1, N0, M0; *Estadio IB*: T2, N0, M0; *Estadio IIA*: T1, N1, M0; *Estadio IIB*: T2, N1, M0 y T3, N0, M0; *Estadio IIIA*: T1, N2, M0 y T2, N2, M0 y T3, N1, M0 y T3, N2, M0; *Estadio IIIB*: Cualquier T, N3, M0 y T4, cualquier N, M0; *Estadio IV*: Cualquier T, cualquier N, M1.

1.3.2. Estadificación del CPCP

Los procedimientos de estadificación para el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) son importantes para distinguir aquellos pacientes con enfermedad limitada al área del tórax de los que tienen metástasis a distancia y son muy importantes cuando se añade radioterapia del tórax o escisión quirúrgica a la QTP, para pacientes con enfermedad en estadio limitado (EL).

La estadificación incluye, además de lo dicho para el CPCNP, exploración ósea con radionúclidos, Imágenes por RM o exploración por TAC del cerebro. Aspiración de médula ósea o biopsia de pacientes seleccionados para quienes el tratamiento podría cambiar según los resultados.

Enfermedad en estadio limitado (EL)

El CPCP en estadio limitado significa que el tumor se confina en el hemitórax de origen, el mediastino y los ganglios supraclaviculares, que se pueden abarcar dentro de un portal tolerable de radioterapia. No hay una definición universalmente aceptada de este término; distintos grupos incluyeron y excluyeron pacientes con derrame pleural, tumor pulmonar masivo y ganglios supraclaviculares contralaterales en el EL. Los pacientes con derrame pleural tienen un pronóstico intermedio entre EL y EG (Estadio Generalizado) con metástasis hematógenas y se clasificarán como enfermedad M1 (o EG).

Enfermedad en estadio generalizado (EG)

El CPCP en estadio generalizado se diseminó más allá de las áreas supraclaviculares y está demasiado diseminado para incluirlo en la definición de EL. Los pacientes con metástasis a distancia (M1) se considerarán siempre como pacientes en EG.²⁷⁻²⁹

Otros factores para la estadificación y el pronóstico

La función de la tomografía por emisión de positrones (PET) todavía está en evolución. El CPCP es ávido de fluorodeoxiglucosa en el sitio primario y en los sitios metastásicos. En la mayor experiencia hasta la fecha se evaluó a 120 pacientes con CPCP en EL o CPCP en EG.³⁰ Se estadificó a 8% de los pacientes en un estadio más alto y 2,3% (ó 8,3% en otro estudio de 24 casos)³¹ en un estadio más bajo. La PET fue más sensible y específica que el TAC para las metástasis a distancia que no eran cerebrales. Se documentaron metástasis ganglionares que no se sospechaban en 25% de los pacientes, por lo que se cambió el plan de radiación para estos pacientes.

En el momento del diagnóstico inicial, aproximadamente dos tercios de los pacientes de CPCP presentan datos clínicos probatorios de metástasis; la mayoría de los pacientes restantes presentan datos probatorios clínicos de compromiso ganglionar extenso en las regiones hilar, mediastínica y, a veces, supraclavicular. *Habitualmente se usa un sistema más simple de estadificación basado en el grado anatómico de la enfermedad* propuesto originalmente por el VALSG (Veterans Administration Lung

Study Group) para determinar si los pacientes están en EL o EG.³¹ En el sistema de estadificación de VALSG, el EL se define como una enfermedad confinada en el hemitórax, que se puede abarcar con seguridad en un campo de radiación tolerable. Los pacientes en EL se tratan con QTP y RTPT, mientras que los pacientes en EG (metástasis hematógenas distantes) generalmente reciben solo QTP.

De acuerdo con el sistema de estadificación del CPCP del IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) de 1989^{31, 32}, los ganglios ipsilaterales y supraclaviculares contralaterales, y los nódulos hiliares o mediastínicos se incluyen en el EL. El IASLC realizó un análisis de la estadificación clínica de TNM para el CPCP usando la sexta edición del sistema de estadificación TNM para el cáncer de pulmón.²⁹ En el caso del CPCNP, la supervivencia de los pacientes en los estadios clínicos I y II difieren significativamente de las de aquellos en estadio III con compromiso N2 o N3.²⁸ En el caso de los CPCP, como se ha dicho, los pacientes con derrame pleural tienen un pronóstico intermedio entre el EL y el EG con metástasis hematógenas y se clasificarán con enfermedad M1 (o EG). El análisis indica que, en el contexto de los ensayos clínicos para el EL, la estadificación TNM exacta puede ser fundamental y la estratificación basada en el estadio de TNM puede ser importante.²⁸

1.4. TRATAMIENTOS QUE NO UTILIZAN RADIOTERAPIA ³³⁻⁷⁸

En el cáncer de pulmón, el tratamiento, como en otros cánceres, consiste en *Cirugía, Quimioterapia (QTP) y Radioterapia (RTP)*, en sus distintas modalidades, solas o combinadas.

En *el CPCNP* los tratamientos varían según la estadificación: 1/ *Estadio 0*: Resección quirúrgica usando la técnica menos extensa posible (segmentectomía o resección en cuña) para preservar el máximo de tejido pulmonar normal, ya que estos pacientes tienen un riesgo alto de padecer 2º cánceres primarios de pulmón. También *Terapia endoscópica fotodinámica* u otros tratamientos endobronquiales como *electrocauterización, crioterapia y terapia láser con Nd:YAG*. 2/ *Estadio I, II y IIIA*: La cirugía es el tratamiento preferido, la mortalidad de una lobectomía (relacionada con la edad) es del 3 al 5%. La tasa de recidiva locoregional fue significativamente más baja después de la lobectomía, independientemente del tamaño del tumor primario. De un análisis conjunto de tres ensayos, la supervivencia a cuatro años fue superior en pacientes de CPCNP resecable en estadios I a IIIA sometidos a resección y disección ipsilateral completa de los ganglios linfáticos mediastínicos en comparación con aquellos sometidos a resección y muestreo de ganglios linfáticos.

En cuanto a la QTP, para CPCNP completamente resecados (4.584 pacientes en un metanálisis de ensayos clínicos) con una mediana de seguimiento de 5,2 años, el CRI general de muerte fue de 0,89, correspondiente a un beneficio absoluto a cinco años de la quimioterapia de 5,4%. El beneficio varió con el estadio (de 1,40 para el IA, 0,93 para el IB, 0,83 para el II y 0,83 para el III). 3/ *Estadio IIIB*: La supervivencia a cinco años que se anticipa para la mayoría de los pacientes de CPCNP en estadio clínico IIIB es de 3 a 7%. Se tratan mejor con QTP inicial, QTP + RTP o RTP sola, dependiendo de los sitios anatómicos donde se ha extendido o complicado el tumor y el grado funcional (GF) del paciente. El cisplatino + la RTP redujo un 10 el riesgo de muerte en comparación con la RTP sola. Pero en caso de bajo GF puede ser conveniente administrar solo RTP. 4/ *Estadio IV*: Las combinaciones de platino con otros medicamentos que se usan en QT en cáncer de pulmón producen mejoras

similares en la supervivencia pero los tipos y frecuencia de los efectos tóxicos difieren. Son menos tóxicas las combinaciones de platino + otro medicamento y tienen un resultado similar a las combinaciones de 3. Ciertas combinaciones de 3 medicamentos a los que se agregan las llamadas sustancias dirigidas pueden mejorar la supervivencia.

5/ *CPCNP recidivante*: Radioterapia paliativa o Quimioterapia sola. Para pacientes que recibieron previamente quimioterapia con platino: Docetaxel, Pemetrexed o Erlotinib después del fracaso tanto de la QTP con base en platino como de la con base en docetaxel.

En el *CPCP* hay que distinguir entre dos estrategias de tratamiento según el estadio:

1/ En los de Estadio *EL (Estadio Limitado)* la estrategia consiste en tratamiento combinado de QTP y radioterapia torácica (RTPT). Los resultados finales de ensayos clínicos aleatorizados indican que la terapia de modalidad combinada produce una modesta pero significativa mejora en la supervivencia a cinco años del 5% comparada con la QTP sola. Por otro lado los pacientes de *CPCP* tienden a presentar metástasis a distancia, por ello las formas localizadas de tratamiento —como la resección quirúrgica y la radioterapia— raramente resultan, por sí solas, en supervivencia a largo plazo. *La combinación de platino y etopósido con RTPT* es el régimen de tratamiento más ampliamente utilizado. Con la incorporación de los regímenes actuales de QTP en el programa de tratamiento, se prolonga la supervivencia: mejora de 4 a 5 veces de la mediana de supervivencia en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento.

2/ En los de *Estadio Generalizado (EG)* se utiliza QTP igual que en el *EL* (platino y etopósido). Las dosis y los regímenes que se usan en los programas actuales producen tasas generales de respuesta del 50% al 80% y tasas de respuesta completa del 0% al 3% en pacientes con *EG*. También se ha utilizado ciclofosfamida más doxorubicina más etopósido o ifosfamida más cisplatino más etopósido o cisplatino más irinotecán, etc.

En los dos estadios considerados se puede usar la ICP o Irradiación craneal profiláctica para impedir la aparición de metástasis cerebrales y también se puede irradiar todo el cráneo para destruir las metástasis cerebrales (ver Radioterapia).

Como en el diagnóstico y evaluación de estos tumores se utiliza el TAC, la PET y PET/TAC, además de otros medios, nos ha parecido oportuno mostrar una [tabla](#) que compara la dosis equivalente efectiva (en mSv) de distintas modalidades de TAC y PET.⁴

Las dosis radiactivas administradas para realizar una PET/TAC están dentro del rango permitido para estudios radiológicos⁴, pero las dosis de radiación absorbidas por los distintos tejidos del paciente son superiores cuando el estudio de transmisión se realiza con TAC en comparación al realizado con fuente externa de germanio-68 (Ge-68), especialmente en los estudios PET de cuerpo entero⁵. La PET de emisión de un estudio de cuerpo entero supone unos 5-10 mSv; el estudio de transmisión con germanio no supone prácticamente radiación; una TAC multi-corte puede suponer 10 mSv en cabeza, 20 mSv en tórax y otros 20 mSv en abdomen. Si se realiza TAC con rayos de menor energía y menor número de cortes, la radiación disminuye considerablemente, aunque no suele bajar de los 10 mSv³.

Tabla 4: Exploraciones y dosis equivalentes efectivas

Exploración	Dosis equivalente efectiva (en mSv)
TAC helicoidal de tórax	15,6 - 21,4
TAC helicoidal de abdomen	17,8 - 22,2
TAC-helicoidal (140 kV, 80mAs, 0,8s/rotación del TAC GE LightSpeed) en tórax o abdomen	10
PET de cuerpo entero con 555MBq (15mCi) de FDG	16,5 (0,03 mSv/MBq)
PET/TAC de cuerpo entero	26

1.5. MODALIDADES DE TRATAMIENTOS FÍSICOS EN EL CÁNCER ⁹⁻¹²

Radioterapia (RTP)

- Cuando se administra la radioterapia, se usa radiación ionizante para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores
- Casi la mitad de todas las personas con cáncer reciben RTP. Ésta se administra sola o en combinación con otros tipos de tratamientos para el cáncer
- La RTP puede administrarse externa o internamente. La radiación externa, el tipo más común, proviene de una maquina colocada fuera del cuerpo y casi siempre se realiza en pacientes no hospitalizados. La radiación interna se implanta dentro del tumor o cerca del mismo en cápsulas pequeñas o en otros recipientes. Es posible que el paciente necesite permanecer en el hospital para recibir este tipo de radiación
- Se usan tipos distintos de radiación para tratar distintos tipos de cáncer
- La planificación y simulación son los primeros pasos importantes del proceso de la RTP, cuyo objeto es hacer que el tratamiento sea más preciso y efectivo, y menos dañino para los tejidos sanos

La RTP (también llamada terapia con rayos X o irradiación) es el uso de un tipo de energía (llamada radiación ionizante) que puede destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radioterapia lesiona o destruye las células, en el área que recibe tratamiento, al dañar su material genético y hacer imposible que crezcan y se dividan. Aunque la radiación daña las células cancerosas, así como las normales; muchas células normales se recuperan de los efectos de la radiación y funcionan adecuadamente. El objeto de la radioterapia es destruir el mayor número posible de células cancerosas y limitar el daño que sufre el tejido sano de alrededor.

Tabla 5. Algunos Tipos de RTP

RTP EXTERNA	CARACTERÍSTICAS
RTP EXTERNA CLÁSICA	puede provenir de una máquina colocada en el exterior del cuerpo
RTP INTRAOPERATORIA (RIO)	se da en el acto operatorio
RTP TRIDIMENSIONAL	utiliza las 3 dimensiones en vez de dos, se planifica con métodos de imagen
RTP MODULADA	se dan diferentes intensidades simultáneamente con colimadores
RTP FRACCIONADA O HIPERFRACCIONADA	Se dan más fracciones, de menos Gy, para alcanzar igual dosis
RADIACIÓN DE ALTA Y BAJA TRANSFERENCIA LINEAL DE ENERGÍA (TLE)	la de alta energía se da con iones pesados, neutrones y piones. la de baja con electrones, RX, rayos gamma
RTP + HIPERTERMIA	la hipertermia facilita la acción de la RTP (investigacional)
RADIOINMUNOTERAPIA	son anticuerpos antitumorales radiomarcados
RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA	por fotones de alta energía por bisturi gamma (Co 60) por haces de partículas de carga pesada (protones, iones helio)
RTP ESTEREOTÁCTICA	similar a la anterior pero se dan muchas fracciones pequeñas de radiación
RTP NO EXTERNA	CARACTERÍSTICAS
RTP SISTÉMICA	POR VIA SISTÉMICA, NO ENCAPSULADA
BRAQUITERAPIA	ENCAPSULADA, VER CARACTERÍSTICAS MÁS ADELANTE

Medición de la dosis de radiación

La cantidad de radiación que es absorbida por los tejidos se llama la dosis de radiación. Antes de 1985, la dosis se medía en unidades de “rad [dosis de radiación absorbida]. Ahora dicha unidad se llama “gray”, que se abrevia “Gy”. Un Gy equivale a 100 rads y un centigray, abreviado cGy, es lo mismo que un rad.

Tejidos diferentes pueden tolerar varias cantidades de radiación (la cual se mide en centigray). Por ejemplo, el hígado puede recibir una dosis máxima de 3.000 cGy, mientras que los riñones sólo toleran 1.800 cGy. La dosis total de radiación se divide ordinariamente en dosis más pequeñas (llamadas fracciones) que se administran cada día durante un periodo específico. Esto aumenta al máximo la eliminación de las células cancerosas mientras se reduce al mínimo el daño al tejido sano.

Se utiliza una cifra llamada relación terapéutica. Esta relación compara el daño causado a las células cancerosas con el daño causado a las células sanas. Existen técnicas para incrementar el daño que se causa a las células cancerosas sin dañar más los tejidos sanos.

Radiosensibilizadores y Radioprotectores.

Los radiosensibilizadores y los radioprotectores son sustancias químicas que modifican la respuesta de las células a la radiación. Los *radiosensibilizadores* son fármacos que hacen que las células cancerosas sean más sensibles a los efectos de la

radioterapia. Se están investigando varias sustancias como radiosensibilizadores. Además, algunos fármacos contra el cáncer, como el 5-fluorouracilo y el cisplatino, hacen que las células cancerosas sean más sensibles a los efectos de la RTP.

Los *radioprotectores* son fármacos que protegen las células normales (no cancerosas) del daño causado por la RTP. Estas sustancias promueven la reparación de las células normales que se ven expuestas a la radiación. La *amifostina* es el único fármaco aprobado por la FDA como radioprotector. El fármaco ayuda a minimizar el efecto de sequedad en la boca que puede sufrir el paciente si las glándulas parótidas reciben una dosis alta de radiación.

Radioterapia Externa Hiperfraccionada (REH).

Si bien la REH en el estadio IV se prescribe con frecuencia para la paliación de síntomas, no hay consenso sobre el esquema de fraccionamiento que se debe usar. Aunque diferentes regímenes multi-fraccionados parecen proporcionar un alivio similar de los síntomas³⁰⁻³⁵, la radiación de fracción simple puede resultar insuficiente para aliviar los síntomas comparada con los regímenes hipofraccionados o estándar, como se comprobó en el ensayo CCT00003685.

Ampliación sobre Braquiterapia*⁹.

También llamada Curieterapia, en ella se expone el tumor directamente a elementos radiactivos (Iridio (Ir), Cesio (Cs)) de forma continuada hasta alcanzar la dosis máxima tolerada por los tejidos, en instalaciones blindadas.

Los sistemas de Braquiterapia de carga diferida movilizan de forma automática un radio-isótopo (¹³⁷Cs ó ¹⁹²Ir), directamente hacia el tejido canceroso, minimizando la dosis de radiación a los tejidos adyacentes y reduciendo la exposición del personal del hospital a la radiación. La dosis de radiación varía con el método de braquiterapia elegido para administrar el tratamiento.

Existen, desde este punto de vista tres tipos de braquiterapia: 1/ Braquiterapia de Baja Dosis (Braquiterapia-LDR) que consiste en implantar una fuente que administra una dosis entre 40 y 60 cGy por hora durante varios días. Los efectos obtenidos se suelen correlacionar con datos dosimétricos. 2/ Braquiterapia de alta tasa de dosis (Braquiterapia-HDR) que utiliza una fuente escalonada que administra una dosis superior a 100 cGy por minuto entre 5 y 30 minutos. Es una exposición directa del tumor a isótopos radiactivos que liberan una gran energía en minutos. Las ventajas incluyen la breve duración del tratamiento, la seguridad de la radiación y la reproductibilidad. 3/ Braquiterapia de tasa pulsada de dosis (Braquiterapia-PDR) que utiliza una fuente que administra dosis próximas a 300 cGy por hora entre 10 y 30 minutos cada hora, de forma continuada durante varios días. Permite la selección de isodosis óptima.

Fuentes: la mayoría de los sistemas de carga diferida utilizan ¹⁹²Ir con una actividad entre 8-10 Ci en HDR y de 1 Ci en LDR. Esta fuente presenta una semivida de 72 días. El ⁶⁰Co se utiliza como fuente por su alta actividad específica y su larga semivida, aproximadamente 5 años. En los implantes HDR, la fuente de ⁶⁰Co es esférica, mientras que la fuente de ¹⁹²Ir puede ser cilíndrica, esférica o de cápsula, con un diámetro aproximado de 0,5 mm.

Existen 3 tipos de implantes: intracavitarios, intersticiales y endoluminales. Los intracavitarios se utilizan en boca, nariz o vagina. Los intersticiales utilizan

microcatéteres que contienen la fuente y se introducen de forma invasiva en el seno del área tumoral y tejidos adyacentes. Los intraluminales utilizan catéteres que incluyen la semilla de la fuente radiactiva que se introducen a través de órganos o estructuras huecas como esófago, bronquios, conducto biliar o vasos sanguíneos.

Las Fuentes radiactivas de elección son: en los *implantes intracavitarios*, el ^{60}Co , ^{137}Cs ó ^{192}Ir , en el tratamiento de tumores nasofaríngeos y endobronquiales, cáncer esofágico y carcinomas ginecológicos. *En los intersticiales* se utiliza el ^{192}Ir , para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos, cáncer uretral y tumores de amígdalas, lengua o mucosa bucal. También se pueden implantar semillas de ^{125}I , ^{103}Pd ó ^{198}Au , de forma temporal o permanente, en próstata, páncreas o tumores recurrentes en cerebro.

Ampliación sobre Radioterapia Intraoperatoria (RIO)*¹⁰

Es una modalidad terapéutica que permite incorporar al tratamiento del cáncer una dosis única de alta radiación durante la intervención quirúrgica bien en un tumor no extirpado o en el lecho quirúrgico, mientras que los tejidos normales son desplazados del haz de radiación. El problema de esta técnica es que los tejidos normales son menos tolerantes ante una dosis única de radiación ionizante que en el caso de dosis fraccionadas.

El límite recomendado en las estructuras más dosis-sensibles (uréter, nervio periférico, vía biliar) es de 10 a 20 Gy dadas mediante esta técnica, más 50 Gy dadas mediante Radioterapia Externa Fraccionada.

La dosis que se administra en la RIO con la finalidad de mejorar el control local sobre el tumor depende de la localización tumoral y de la carga neoplásica post-quirúrgica (residuo macro, residuo micro o no resección).

La ventaja de esta técnica consiste en la posibilidad de realizar una demarcación visual y palpable del tumor mismo, así como de excluir del campo irradiado las estructuras más sensibles, bien por desplazamiento o por protección de las mismas.

Los nervios pueden ser muy difíciles de proteger o excluir del campo de aplicación, según la localización del tumor, ya que pueden estar contiguos o incluidos en él. Por tanto, ante la posibilidad de alcanzar tejidos adyacentes normales, es necesario establecer los límites de tolerancia de la RIO.

Se considera que la efectividad biológica de la dosis única de la RIO es equivalente a dos o tres veces el valor numérico de la dosis total de la Radioterapia Externa Fraccionada. Si bien un tratamiento intensivo con altas dosis total acumulativa de Radioterapia Externa Fraccionada puede mejorar el control local del tumor, tiene el riesgo de causar graves complicaciones que requerirían hospitalización e intervención quirúrgica como problemas en el Intestino Delgado o Grueso (perforaciones, fístulas...).

En pacientes con neoplasias locales avanzadas sometidas a un tratamiento agresivo, se puede producir mayor morbilidad que la causada por el propio tumor. Por ejemplo, en la neo local avanzada de recto, la Radioterapia Externa Fraccionada produce toxicidad como consecuencia del aumento de la dosis.

Se ha asociado la RIO con la braquiterapia a dosis altas para evitar las complicaciones de la REF (Radioterapia Externa Fraccionada), mejorando el control local. Otra alternativa es combinar la RIO con hipertermia, con radiosensibilizadores

(permiten una sola administración del fármaco minimizando efectos adversos y mejoría de las expectativas de tolerancia) o con radioprotectores.

La combinación de la RIO con la REF permite aprovechar las ventajas de ambas técnicas, englobando áreas extensas por la utilización de la REF, e incluir también la zona tumoral de forma selectiva por medio de la RIO. La utilización de la REF previamente reduce el volumen tumoral, también produce la disminución de la reacción inflamatoria y el tratamiento previo preventivo de los ganglios. También se piensa que la posible alteración de la implantabilidad de las células tumorales impediría su diseminación durante el acto quirúrgico.

*Estos comentarios se han tomado de los excelentes informes técnicos de Ana López de Andrés y colaboradores que fueron publicados por la AETS (ver bibliografía).

1.6. TRATAMIENTOS QUE UTILIZAN RADIACIONES.⁷⁹⁻¹⁶²

Resumiendo, podríamos decir que en el *CPCNP* la opción principal terapéutica es la cirugía (potencialmente curativa). La *RTP* combinada (con *QTP*) puede curar un número pequeño de pacientes y puede aliviar a la mayoría de los pacientes. Por otra parte la *ICP* (irradiación craneal profiláctica) puede disminuir la incidencia de metástasis cerebrales, pero no hay indicios de beneficio en cuanto a la supervivencia y no se conoce el efecto de la *ICP* en la Calidad de Vida.

En cuanto al tratamiento RTP según el estadiaje, podemos resumirlo de la siguiente forma: En el *Estadio I* con tumores inoperables de menos de 4 cm, la supervivencia a 5 años tras *RTP* fue como si hubiera pasado por la cirugía con intención curativa. La *RTP 1ª* debe contener unos 60 Gy empleando fraccionamiento convencional. Es necesaria la planificación usando un simulador. También se utiliza la braquiterapia endobronquial si es necesario y la *RTP* para tratar metástasis regionales o a distancia tras la resección operatoria. En un metanálisis de 10 ensayos controlados aleatorios (2.232 individuos) se informó sobre un aumento relativo del 18% del riesgo de muerte para los que recibieron *RTPO* en comparación con la cirugía sola.

En el *Estadio II* la supervivencia tras *RTP* fue del 10% a los 5 años en tumores inoperables. Pacientes con *tumores T1* lograron una *tasa de SLE del 60%*. Se obtuvo mejor *SLE* con dosis mayores de 60 Gy. En lo demás como en el caso anterior.

Estadio III. En el *IIIA*, la *RTPO* puede mejorar el control local en los pacientes con ganglios positivos cuyos tumores se resecaron, pero sigue siendo polémica su capacidad de mejorar la supervivencia. En un estudio de 7.465 individuos se ha encontrado tasas de supervivencia superiores relacionadas con la *RTP* de los *pacientes N2*. Es un tema que aún se investiga. Se consideró en el estudio con la mayor de las series, hasta ahora realizado, que la *RTP* es el tratamiento locoregional preferido para estos pacientes. En estos enfermos *N2* (ocultos descubiertos durante la cirugía) la *QTP* adyuvante de combinación con cisplatino proporciona una ventaja significativa de supervivencia. En el *IIIB* los enfermos se tratan con *QTP* inicial, *QTP + RTP* o *RTP* sola. Hay pacientes tipo *T4N0* que se tratan con terapia combinada y cirugía como se hace con el *tumor de Pancoast*. Un metanálisis de 11 ensayos clínicos aleatorios demostró que la combinación de cisplatino + *RTP* reducen un 10% el riesgo de muerte en comparación con la *RTP* sola. También se usa la *RTP* paliativa para aliviar síntomas cuando el *GF* es precario. En el paciente *T4 o N3 M0* la terapia combinada (*RTP + QTP*) mejora la supervivencia (especialmente si es simultánea).

Estadio IV. Se utiliza la REF para paliar los síntomas. La RTP de dosis altas produce un aumento modesto de la supervivencia (en pacientes con buen GF)

CPCNP recidivante. Se utiliza RTP paliativa o QTP sola. Para pacientes que recibieron previamente QTP con platino: Docetaxel, Premetexed, Erlotinib.. Terapia láser o RTP intersticial para lesiones endobronquiales. También Resección quirúrgica de metástasis cerebrales aislada y Radiocirugía esterotáctica (para pacientes altamente seleccionados)

CPCP: El CPCP es sumamente radiosensible y la radioterapia torácica mejora la supervivencia de pacientes con tumores en EL y EG. La radiación craneal profiláctica previene la recidiva en el sistema nervioso central y puede mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes que respondieron a la QTP y provee paliación para la enfermedad metastásica sintomática. Cerca de 10% de la población total de pacientes permanece sin enfermedad durante dos años desde el principio de la terapia, La quimioterapia de combinación más radioterapia dirigida al tórax no parece mejorar la supervivencia en comparación con la quimioterapia sola en los pacientes de CPCP en EG. Por ello en estos tumores la QTP es el tratamiento de elección. No obstante, la radioterapia desempeña un papel importante en la paliación de los síntomas del tumor primario y de la enfermedad metastásica; en particular metástasis cerebrales, epidurales y óseas ^{27, 30-32}.

Vemos, por lo tanto, que los problemas que tiene actualmente el tratamiento del cáncer es mejorar la supervivencia con la menor toxicidad fundamentalmente. El mejor tratamiento actual es, aparte de la cirugía cuando es posible, la Quimio-radioterapia con base en platino más otro medicamento quimioterápico (da igual el que sea en cuanto a supervivencia, varían los efectos 2ºs). Y que administrando la RTP al mismo tiempo se mejora la supervivencia. Ello trae como consecuencia un aumento de la toxicidad por lo que hay que buscar esquemas RTP adecuados.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es determinar la eficacia y efectividad de la Radioterapia en el Cáncer de pulmón de células no pequeñas y en el de células pequeñas. Por lo tanto lo que nos interesa es ver los resultados que se consiguen con la RTP medidos en cualquier unidad que empleen los ensayos clínicos aleatorizados que vamos a revisar y analizar (pueden utilizar medidas de supervivencia, tiempo libre de progresión, mejora clínica, tasa de respuesta global, número de recidivas, cambios en otros tratamientos, etc.). Se analizarán estudios que contemplen la RTP sola, así como los que contemplen la Quimioradioterapia (más frecuente), ellos con distintas agregaciones de fármacos antineoplásicos, ó bien los que estudien aspectos concomitantes o secuenciales de las técnicas, etc., etc., comparando cuando sea posible los efectos de la RTP con los de la QT u otra tecnología que se emplee en el tratamiento.

Como objetivos secundarios también tendremos en cuenta aspectos de seguridad de la técnica si vienen referidos en los ensayos clínicos mencionados más arriba.

Por último si la calidad y el grado de homogeneidad lo permite se realizará una síntesis cuantitativa, si no es así, nos limitaremos a la síntesis cualitativa.

Para ello se realiza una Revisión Sistemática (RS) en un período de tiempo que va desde el 2000 hasta el 2010, con el propósito de sumarizar la evidencia actual disponible de manera sistemática. También se identificarán lagunas en nuestro conocimiento mediante este procedimiento ya que el hecho fundamental de una RS, comparada con una Revisión Narrativa Tradicional, es la evaluación de la calidad metodológica de toda la literatura médica disponible, que en nuestra RS fue identificada utilizando una amplia estrategia de búsqueda.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de los estudios (Criterios de inclusión-exclusión). Fuentes de los datos y estrategia de búsqueda. Evaluación de la calidad. Extracción de los datos.¹⁶³⁻¹⁶⁸

3.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se establecieron los criterios de inclusión-exclusión que aparecen en las [Tablas 6 y 7](#).

Tabla 6. Criterios de inclusión

Criterios de inclusión y de cribado de los estudios (screening)
Ensayos Clínicos Controlados y aleatorizados completos (no resúmenes) en Inglés y Español ó en cualquier lengua publicados en revistas de calidad (revisión por pares) que suministren datos primarios.
Sujetos humanos, no experimentación.
Estudios con, al menos, un número de sujetos examinados ≥ 12 .
Estudios que utilicen la tecnología Radioterapia, Quimioradioterapia ó Radioterapia Hiperfraccionada, etc en Cáncer de Pulmón con intención curativa
Estudios que contengan resultados de eficacia y efectividad clínica, o datos de supervivencia, resultados del tratamiento ó cambios en el mismo.

Tabla 7. Criterios de exclusión

Criterios de exclusión
Artículos duplicados o desfasados por estudios subsiguientes (al mismo nivel de jerarquía y con el mismo propósito) de la misma Institución.
Artículos que contengan insuficiente información para juzgar sobre la comparación entre casos y controles o que no informen sobre el protocolo del procedimiento seguido para realizar el estudio o análisis.
Estudios que contemplen aspectos técnicos de la Radioterapia sin considerar los aspectos clínicos
Estudios en animales

3.2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, SCISEARCH como búsqueda primaria en junio de 2010 con limitaciones a 10 años (2000 – 2010) y restricción de lengua al español e inglés. También se escrutaron otras bases de datos (*Current Contents, Bases de datos Cochrane, Bases de datos del CRD británico, etc.*)

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada base de datos para poder encontrar los estudios primarios que utilizaran la tecnología Radioterapia, Quimio-radioterapia

y Radioterapia hiperfraccionada con fines terapéuticos en cáncer de pulmón y que cumplieran los criterios de inclusión-exclusión ya explicitados.

Todas las búsquedas fueron realizadas utilizando palabras claves y cuando fue apropiado los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) oportunos. En MEDLINE se utilizaron los términos Radiotherapy, Chemoradiotherapy, Hyperfractionated Radiotherapy. En EMBASE, Radiotherapy, Chemoradiotherapy, Hyperfractionated Radiotherapy, Brachytherapy, Intraoperative Radiotherapy, IORT, además de Lung Cancer, Lung Neoplasms, Lung Tumors.

En las listas de referencia de los estudios identificados y de las revisiones relevantes se buscaron manualmente otros trabajos susceptibles de ser incluidos, así como la literatura gris relevante, para adquirir conocimiento sobre las técnicas y en el capítulo de Introducción y Bases de la RTP.

No se incluyeron en esta revisión datos no publicados ni *resúmenes* de congresos.

Metodología seguida en la búsqueda:

Los métodos para revisar el estado actual de conocimiento con vistas a la Radioterapia en cáncer de pulmón (se tuvo en cuenta, entre otros, el método COSI (Bidwell y Jensen) que distingue entre búsqueda COre, búsqueda Standard y búsqueda Ideal, y dentro de éstas, distingue entre búsquedas internacionales y nacionales/locales⁴⁷ *) fueron los siguientes:

Búsqueda 1: Fueron escrutadas, como se ha indicado, las bases de datos *MEDLINE (PubMed)*, *EMBASE*, *CANCERLIT (NCI)* y *SCISEARCH* para ponernos al día y como material base de la RS.

Búsqueda 2: *Librería Cochrane*, *CRD británico*, búsquedas realizadas mediante meta-buscadores, por contacto con otros miembros de Agencias de Evaluación Sanitaria, resúmenes de revisiones de Radioterapia en cáncer pulmonar que están sólo disponibles como literatura gris.

Búsqueda 3: Se realizó (11 diciembre de 2003) una búsqueda más general de las bases de datos en *MEDLINE (PubMed)*, *EMBASE*, *CANCERLIT*, *SCISEARCH* y *Biosis Preview*, para conseguir datos bibliométricos sobre Radioterapia en cáncer pulmonar y para localizar el mayor número de artículos posible.

Búsqueda 4: Finalmente, la *Librería Cochrane* se escrutó como se indica más abajo.

Los títulos y resúmenes de todas las referencias encontradas en estas búsquedas fueron analizados en detalle y todos aquellos que estaban implicados primariamente en evaluar el papel clínico de la Radioterapia como un método terapéutico en cáncer de pulmón^{11, 12} en cualquier condición clínica se presentan más abajo en detalle en el capítulo de resultados.

*Bidwell S, Jensen MF. Etext on Health Technology Assessment (HTA) Information Resources. Chapter 3: Using a Search Protocol to Identify Sources of Information: the COSI Model⁴⁷.

Los sistemas de las búsquedas 1-4 se presentan en la [Tabla 7](#). Para más detalles ver anexo I (Estrategias de búsqueda). Otras fuentes de información detectadas fueron las Evaluaciones de Agencias de Evaluación Tecnológica, los registros electrónicos, literatura gris, lista de referencias de los artículos encontrados, informaciones personales, etc. En la [Tabla 8](#) se relacionan algunas de esas fuentes.

Finalmente las búsquedas de las Fuentes MEDLINE y EMBASE se hizo de forma independiente por 2 de los investigadores (MRG y TRP), utilizando el índice kappa^{163, 164} para estimar la concordancia (ver más adelante).

Tabla 8. Tipos de búsqueda

Estrategia de búsqueda y palabras clave	Límites	Número de referencias
Búsqueda 1 MEDLINE (PubMed) EMBASE, CANCERLIT. NCI. (USA gov.) CANCERLIT. Lung Cancer Trials. NCI (USA gov.) SCISEARCH (Dialog)	10 años (de 2000 a 2010), hasta el 4/06/2010 para MEDLINE, CANCERLIT y SCISEARCH y 21/06/2010 para EMBASE Lenguas: Español e Inglés	334 371 50 37 1
Palabras Clave: Radiotherapy, Lung, Cancer Para MEDLINE y EMBASE ver Anexo I		
TOTAL		793
Búsqueda 2 THE COCHRANE LIBRARY (Revisiones Cochrane) Cochrane Database of Systematic Reviews IME (CSIC) CURRENT CONTROLLED TRIALS (Meta-Register of ISRCTN R., Action Medical R., Medical Research C., NH Clinical Trials, Gov. Register, NHR HTA Programme, The Wellcome Trust y UK Trials).	Sin límite de fecha previa, hasta el 18/06/2010	47 106 0 9
Palabras clave: Radiotherapy, Lung, Cancer. Para IME, CRD ver Anexo I		
TOTAL		162
Búsqueda 3, realizada el 29 de junio de 2010 PUBMED-MEDLINE, EMBASE, NCI, SUMSEARCH, TRIP	Últimos 10 años	8929 374 654 1183 2555
Realizada por motivos bibliométricos en PubMed y el NCI Posteriormente, el 29/VI/2020, se realizó otra búsqueda en EMBASE, con base en los años transcurridos, para propósitos bibliométricos fundamentalmente (ver Anexo I, tablas nº 27 y 28) Palabras clave: Radiotherapy, Lung, Cancer	Sin límites para MEDLINE Con límites para EMBASE (sujetos humanos, lengua: inglés o español) Sin límites para el NCI	
También se realizó una búsqueda con el meta-buscador del DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). La búsqueda se realizó con las palabras clave: Radiotherapy, Lung, Cancer	Sin límites En Alemán En Inglés	739 69
TOTAL		14503
Búsqueda 4 LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS (en español). Revisiones Cochrane Otros registros (ver tabla 8) Agencias ECA Registro	Sin límite de fecha previa, hasta el 14/06/2010	55 2 1
TOTAL		58
TOTAL general		15516

Tabla 9. Descripción de algunas Fuentes de Información

Fuentes de Información
<p>Registro Metodológico Cochrane (CMR): http://www.Registro Cochrane. 25/06/2010</p> <p>El Registro Cochrane de Metodología (CMR) es una base de datos de los estudios pertinentes a los métodos de las revisiones sistemáticas de la asistencia sanitaria y las intervenciones sociales. El registro incluye artículos de revistas, capítulos de libros, actas de congresos, resúmenes de conferencias y los informes de la investigación metodológica en curso. Los registros pertinentes se identifican principalmente a través de un programa de búsqueda manual realizada por el Centro Cochrane del Reino Unido. El registro tiene como objetivo incluir a todos los informes publicados de estudios metodológicos empíricos que podrían ser relevantes para su inclusión en un examen de la metodología Cochrane, junto con estudios comparativos y descriptivos pertinentes para la realización de revisiones sistemáticas de intervenciones sanitarias. En el boletín número 2, 2010 de La Biblioteca Cochrane Plus, CMR contiene 13.162 registros.</p> <p>The Cochrane Library con 620.700 Registros (Cochrane Central Register of Controlled Trials) Este meta-registro (The Cochrane Library) comprende además las siguientes bases de datos:</p> <p>Cochrane Reviews [6191] ó Cochrane Database of Systematic Reviews</p> <p>Other Reviews [410]</p> <p>Clinical Trials [13720]</p> <p>Methods Studies [0]</p> <p>Technology Assessments [277]</p> <p>Economic Evaluations [690]</p> <p>Cochrane Groups [0]</p> <p>Se obtienen 47 con la estrategia señalada en el Anxo I y se seleccionan 7</p> <p>En la Base de Datos de Revisiones Cochrane se obtienen 106 resultados y se seleccionan 9 con la siguiente estrategia</p> <p>(106 results out of 6191 records for: "Radiotherapy in Keywords or Chemoradiotherapy in Keywords or Hyperfractionated Radiotherapy in Keywords and Lung Cancer or (pulmonary or respiratory) in Keywords or Lung neoplasms or tumors in Keywords in Cochrane Database of Systematic Reviews")</p> <p>LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS</p> <p>Sin límite de fecha previa, hasta el 14/06/2010</p> <p>Meta-Registro de las siguientes bases de datos:</p> <p>Revisiones Cochrane: P.C.: radioterapia, cáncer, pulmón: 4. (Con las mismas P.C., pero distinta estrategia se obtuvieron 51 Referencias y se seleccionaron 16)</p> <p>Protocolos Cochrane</p> <p>Agencias: 2</p> <p>Gestión</p> <p>Kovacs</p> <p>Bandolera</p> <p>ECA Registro: 1</p> <p>EAP Evidencia</p> <p>Por lo tanto se obtuvieron 7 referencias y se seleccionaron 5. Con las mismas palabras clave y distinta estrategia se obtuvieron 51 y se seleccionaron 16. En total: 58 referencias obtenidas y 21 referencias seleccionadas. De las 5 referencias seleccionadas en la 1ª búsqueda, 3 resultaron repetidas, por lo que al final quedaron 18.</p> <p>CRD británico CRD (Centro de Investigación y Disseminación Británico, University of York) que contiene las siguientes bases dedatos:</p> <p>DARE (Database of Abstracts of Review of Effects) con 15.000 resúmenes de RS</p> <p>EED con 24.000 resúmenes sobre artículos en Economía de Salud (Base de datos de Evaluación Económica del Servicio Nacional de Salud Británico ó National Health Service Economic Evaluation Database que se encuentra en el NHS CRD británico).</p> <p>HTA con 8.000 citaciones sobre evaluación tecnológica sanitaria (Health Technology Assessment) o Base de datos de Evaluación Tecnológica Sanitaria del NHS. Se trata de resúmenes de informes hechos por la INAHTA y otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.</p> <p>Estrategia (ver Anexo I) El 25/VI/2010 se obtuvieron 36 referencias de las que se seleccionaron 8 en DARE, 3 en EED y 2 en HTA, total 13 referencias seleccionadas. Posteriormente el 5/VIII/2010 utilizando como PC: radiotherapy in lung cancer, limitado a lo últimos 5 años, se obtuvieron 51 referencias de las que se seleccionaron 10 en DARE, 1</p>

<p>en EED y 3 en HTA, total 14 referencias seleccionadas, por lo tanto se prefirió la 2ª estrategia</p>
<p>Current Controlled Trials en el Meta-Register of Controlled Trials and International Standard Randomised Controlled Trials Number El 18/06/2010 Se obtienen 9 Referencias y se seleccionan 4</p>
<p>National Research Register del NHS británico (palabras clave Radiotherapy, Lung, Cancer) Incluye las siguientes bases de datos con dos modalidades cada una de proyectos en marcha y proyectos completados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRR Records from Regional and National Research Programmes: <ul style="list-style-type: none"> ○ National Institute for Health Research Policy Research Programme ○ Chief Scientist Office (in Scotland) ○ Wales Office of Research and Development for Health and Social Care ○ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment ○ National Coordinating Centre for R&D Programme On Service Delivery and Organisation (NCCSDO) ○ The BUPA Foundation • NRR Records from Research Centres: Single-Centre Projects: • NRR Records from Research Centres: Lead Centres for Multi-Centre Projects: • NRR Records from Research Centres: Participating Centres for Multi-Centre Projects:
<p>Se obtuvieron 5 Referencias, se seleccionó una</p>
<p>TRIP Database (palabra clave: Radiotherapy, Lung Cancer). Referencias obtenidas 2.555, Evidence Based Synopses: 59. Systematic Reviews: 183. Guidelines Aus. & NZ & Canada: 50. UK: 68. USA: 5. Other: 9. Clinical Q & A: 4. Core primary research: 23. Extended primary research: 1.432. eTextbooks: 588. Patient Information: 113. More: 9. News: 4.</p>
<p>NCI (National Cancer Institute Database) con palabras clave: Radiotherapy, Lung, Cancer 10 años (de 2000 a 2010), hasta el 4/06/2010. CANCERLIT NCI. (USA.gov), se obtienen 50, se selecciona 1, CANCERLIT. Lung Cancer Trials. NCI (USA gov.), se obtienen 37, se seleccionan, 7</p>
<p>SUMSEARCH Database (San Antonio, Tejas) con palabra clave: Radiotherapy, Lung, Cancer (Focus: NOFOCUS, ages: all, subjects: Human) ENGLISH. Se obtienen 1.183 Referencias Incluye las siguientes bases de datos:</p> <p>Review/Editorials Practice Guidelines Systematic Reviews National Guideline Clearinghouse DARE (Cochrane abstracts) PubMed (possible systematic reviews) Original Research</p>

De los meta-registros Sumsearch y TRIP no se obtuvieron referencias concretas, su consulta fue por motivos bibliométricos fundamentalmente y para comprobaciones.

3.3. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

MEDLINE (PubMed): Uno de los investigadores (TRP) realizó un primer cribado de las referencias recuperadas en la búsqueda en función de si el título de las mismas se ajustaba a los criterios de inclusión previamente establecidos. Se eliminaron aquellas referencias cuyo título no correspondía a los objetivos del estudio y que no cumplían los criterios de inclusión, además de descartar las duplicadas. Así, de un total inicial de 334 referencias halladas en MEDLINE con la estrategia de búsqueda señalada en el Anexo I, tras la exclusión de 291 (exclusión primaria) quedaron 43 pre-seleccionados (inclusión primaria). Ver [Gráfico 1](#).

Posteriormente, tras una re-lectura de los títulos de estos artículos y estando de acuerdo ambos investigadores (MRG y TRP) se procedió a eliminar 14 quedando 29 artículos de los cuales se obtuvieron los resúmenes (abstracts).

Tras leer los abstract de estos 29 artículos se seleccionaron 26 artículos¹⁶⁹⁻¹⁹⁶. La selección de estos artículos se realizó de forma independiente por dos investigadores (MRG y TRP), sin conocimiento de los artículos seleccionados por el otro. MRG seleccionó 19 artículos y TRP seleccionó 26. Índice kappa^{163, 164} de 0.360 (EE: 0,162 con un IC al 95% de 0,042-0,677). Hubo 7 artículos seleccionados en los que no hubo concordancia entre ambos investigadores. Hubo concordancia en 22 artículos.

Se obtuvieron a texto completo estos 19 artículos seleccionados positivamente y en los que no hubo discrepancias, y posteriormente también los otros 7 artículos completos en los que en un principio hubo discrepancias, para su examen en profundidad, y que finalmente fueron incluidos, lo que se realizó en una reunión entre los dos investigadores (MRG y TRP), llegándose por mutuo acuerdo a incluir los restantes 7 artículos (inclusión terciaria), *por lo que el número total de artículos incluidos de forma terciaria fue de 26 como se ha dicho*.

Posteriormente tras la lectura completa de los artículos se incluyeron definitivamente 15 Referencias.

EMBASE (OVID): Se sigue el mismo procedimiento que antes con MEDLINE. *Se obtuvieron 371 Referencias y se seleccionaron por el título 208 referencias (selección 1ª) por MRG que son las que se dan en el diagrama como estudios potencialmente relevantes.* Tras leer los abstract de estos 208 artículos se seleccionaron 31 artículos. La selección de estos artículos se realizó de forma independiente por dos investigadores (MRG y TRP), sin conocimiento de los artículos seleccionados por el otro. MRG seleccionó 64 artículos y TRP seleccionó 34 Índice kappa de -0.089 (EE: 0,050 con un IC al 95% de -0.188 – 0.009). Hubo 33 artículos seleccionados en los que no hubo concordancia entre ambos investigadores. Hubo concordancia en 31 artículos.

Las discrepancias (n = 33) se resolvieron utilizando los artículos completos en una reunión entre los dos investigadores (MRG y TRP), llegándose por mutuo acuerdo a excluirlas (exclusión terciaria), por lo que el número total de artículos incluidos de forma terciaria fue de 31.

Las discrepancias acusadas, tanto en este índice Kappa como en el anterior, se pueden deber en parte al distinto criterio utilizado por los investigadores para la inclusión de las Referencias. Bastante conservador, en un caso, con inclusión de todas las Referencias posibles, para ser bastante más liberal en el caso del otro investigador con objeto de acotar lo más posible el campo con estricta aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

Posteriormente tras la lectura completa de los artículos y quitando duplicados, se incluyeron definitivamente 9 Referencias¹⁹⁷⁻²⁰⁵.

Por lo tanto, teniendo en cuenta MEDLINEy EMBASE, fueron incluidos definitivamente 24 artículos.

Posteriormente (el 29 de junio de 2010), en la búsqueda 3 en EMBASE (OVID) con fines bibliométricos, entre otros, *se obtuvieron 374 Referencias*. En este Registro, más tarde se obtuvieron las Referencias en base anual, y se distinguieron las seleccionadas en forma primaria (n = 208), de las seleccionadas en forma secundaria (n = 140), y se distinguieron las dudosas (n =90) de las no dudosas (n = 50); ver Tabla nº 27 en el Anexo I.

CANCERLIT (NCI): Se escrutaron 10 años (de 2000 a 2010), hasta el 4/06/2010 y se obtuvieron 50 artículos de los cuales fue seleccionado uno. Del archivo de Ensayos Clínicos se obtuvieron 37 y se seleccionaron 7.

CURRENT CONTROLLED TRIALS: el 18 de junio de 2010, se obtuvieron 9 Ensayos Clínicos y seleccionamos 4.

THE COCHRANE LIBRARY Y COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS, en la primera Base de Datos se obtienen 47 referencias con la estrategia del Anexo I y se seleccionan 7, y en la segunda 106 de las que se seleccionan 9 (ver [tabla 8](#))

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS: El 14/06/2010 se obtuvieron 51 Referencias en el Registro Revisiones Cochrane y se seleccionaron 16 registros. Usando otra estrategia, se obtienen 7 Referencias y se seleccionan 5 (ver [tabla 4](#)). Total obtenidos 58, total seleccionados 21. Al haber 3 repetidos en la 2ª búsqueda, quedaron al final 18 Referencias seleccionadas

SCISEARCH: Se obtuvo una referencia y no fue seleccionada.

EL META REGISTRO DEL CRD (CENTER FOR RESEARCH AND DISSEMINATION) BRITÁNICO: Se escrutó el 5 de Agosto de 2010. Se obtuvieron de este Registro 51 referencias, de las cuales seleccionamos 14. (ver [tabla 8](#) para la descripción de estas bases de datos).

IME (CSIC): No se obtuvo ninguna referencia.

NRR (NATIONAL RESEARCH REGISTER) británico. El día 25 de junio de 2010, se obtuvieron 5 Referencias y se seleccionó una

Por último, el 29/VI/2010, los metabuscadores SUMSEARCH (School of Medicine, UT Health Science Center, San Antonio, Texas) y TRIP nos suministraron 1183 y 2555 Referencias cada uno respectivamente.

Otras direcciones útiles en internet (que hemos utilizados) son:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query/static/clinical.html>,

<http://nzhta.chmeds.ac.nz/nzhtainfo/protocol.htm>,

Ésta dirección de MEDLINE es útil para obtener Revisiones Sistemáticas. Para documentar el proceso de búsqueda es útil ir a la Organización Cochrane. Otras direcciones útiles que hemos utilizado son:

<http://controlled-trials.com/>,

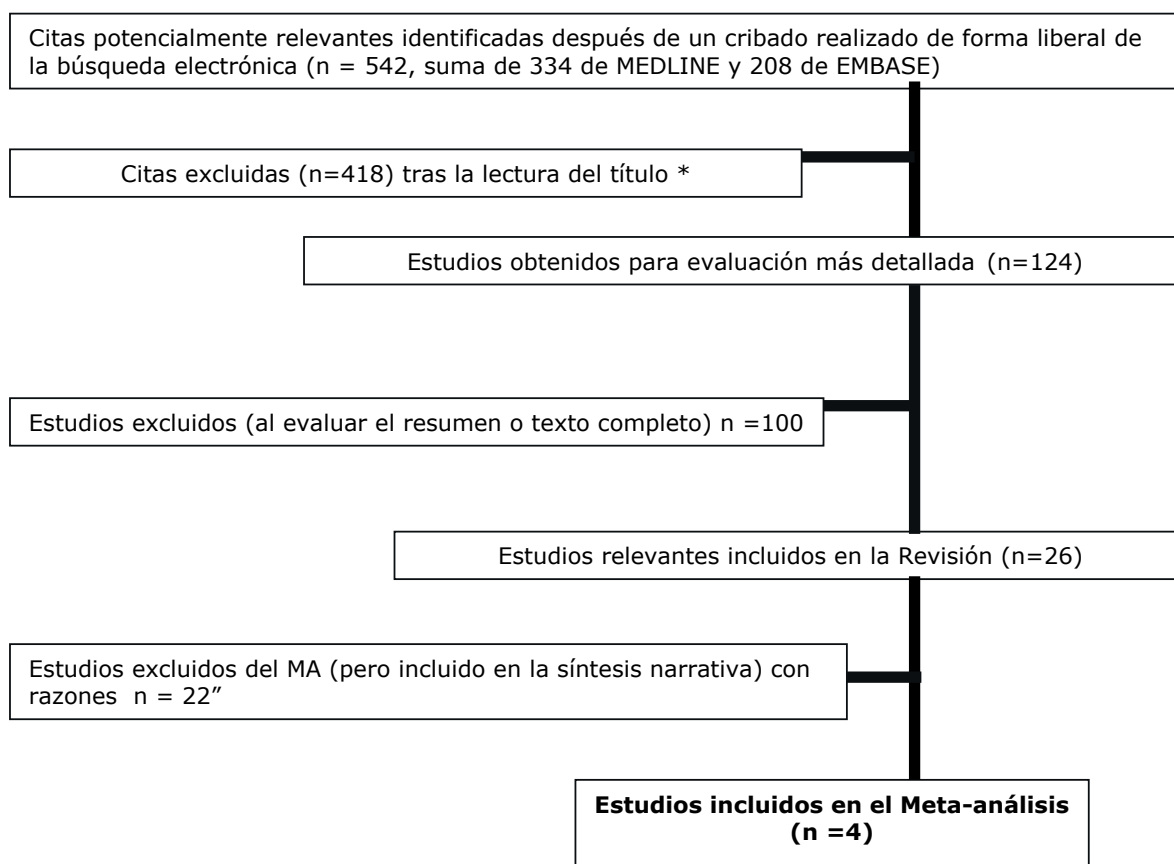
<http://www.asco.org>,

En las Tablas 11 a 16 se aprecian las características generales de los artículos incluidos definitivamente así como el nivel de evidencia alcanzado y el grado de recomendación. De los artículos excluidos se dan las referencias, detalles y motivos de rechazo en la Tabla 29 (anexo II).

Hay que tener en cuenta que todas estas referencias obtenidas en las bases de datos mencionadas, que no han sido MEDLINE o EMBASE, no han formado parte de la RS que se ha limitado a los artículos de Ensayo Clínicos Controlados y Aleatorios (ECCAs). Las restantes bases de datos (CRD británico, Cancerlit, etc.) se han utilizado para obtener conocimientos de la tecnología empleada y para estudios de la metodología, ya que en muchos caso se trataba de revisiones, que no aportaban datos primarios o que no eran ECCAs, etc.

Posteriormente, un investigador (MRG) procedió a revisar detenidamente todos los artículos excluidos, con especial atención en aquellos que aún estando excluidos habían sido seleccionados por algunos de los investigadores o bien tenían un signo de interrogación. En estos artículos (n = 20) se leyó de nuevo el título y el resumen (abstract) detenidamente y ello dio como consecuencia que se seleccionaran dos de ellos (Yuan S¹⁸⁰ y Kim Y S²⁵⁴), por lo que el número de referencias seleccionadas aumentó de 24 a 26.

Gráfico 1. Selección de los estudios.
Diagrama de flujos del proceso de la selección de los estudios



**cuando el título no reflejaba la RTP como foco primario terapéutico (no paliativo) o cuando no era posible la comparación o cuando no era el cáncer de pulmón el objeto. Ver Anexo II, tabla n° 29 con artículos excluidos y razones de la exclusión*

"Las razones se darán en el apartado dedicado al metáanálisis

3.4. EVALUACIÓN METODOLÓGICA DE LA CALIDAD

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada independientemente y a ciegas por los mismos dos revisores (MRG y TRP) utilizando la tabla o lista del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia británico (CEBM (Centre for Evidence Based Medicine) , Universidad de Oxford, última edición de 10 de junio de 2010), obtenido en la red, el día 4 de julio de 2010, en la dirección <http://www.cebm> de Oxford en el buscador Google¹⁶⁵ (ver apartado III.6.1, [tabla 9](#) y ver Tabla del Anexo II). Los niveles de evidencia y graduación de las recomendaciones se analizaron de forma independiente por los dos investigadores citados para cada artículo incluido

definitivamente (total n = 26) que tratara de la técnica radioterapia o bien de quimioradioterapia o radioterapia hiperfraccionada en cáncer de pulmón.

Hay que hacer constar que los artículos de Yuan S¹⁸⁰ y Kim Y S.²⁵⁴ no se pudieron obtener en aquel momento.

En el resto de artículos (n = 24) no se realizó índice kappa de coincidencia para los niveles de evidencia porque los artículos eran todos de nivel A (1b), al estar ello determinado y condicionado por los criterios de inclusión. Sólo el artículo de Kim Y. S. ²⁵⁴ fue de nivel B (2c). En el resto de artículos se procedió a insertar un signo menos (-) delante de la clasificación A(1b), de común acuerdo por parte de ambos investigadores, cuando el intervalo de confianza de las estimaciones (resultados) era bastante amplio o cuando se detectó una heterogeneidad engorrosa no explicable. Ello ocurrió en 8 artículos.

3.5. EXTRACCIÓN DE LOS DATOS DE LOS ESTUDIOS

Los investigadores (MRG y TRP) extrajeron de forma independiente los datos utilizando unas hojas estandarizadas que fueron realizadas por los revisores en base a la experiencia de anteriores revisiones hechas y teniendo en cuenta las características específicas de los artículos incluidos. Además, se utilizó el modelo de hoja de extracción de datos del informe “Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD’s Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews”, CRD Report n° 4, 2ª edición, realizado por Khalid S Khan y cols del CRD (NHS Centre for Reviews and Dissemination, Universidad de York)¹⁶⁶. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>.

Los datos extraídos incluían características de los pacientes y del tipo de estudio (por ej., número de casos, clase de estudio, indicaciones contempladas), el tipo de tumor, la modalidad de la intervención, la técnica empleada y características de la misma. También, medidas de resultados (Tasa de Respuesta Global, SLE, Supervivencia Global, n° de recidivas, etc.). Finalmente, el tipo de tumor y localización y el porcentaje de pacientes (si era posible) en los que el tratamiento radioterápico, en sus diversas modalidades, cambió el pronóstico o la supervivencia (en sus distintas modalidades), cambios en el volumen del tumor con permisividad o no de una técnica quirúrgica que antes era imposible, etc., etc. Los resultados fueron, cuando fue posible, analizados por subgrupos de pacientes. Las diferencias en cuanto a la extracción de datos se resolvieron en un encuentro de consenso.

Además se extrajeron adicionalmente los siguientes datos utilizando la hoja de la CRD: a) información general con los rasgos identificadores de los estudios; b) información específica que incluía las características de la población y de la situación sanitaria, la calidad metodológica de los artículos incluidos, las intervenciones, la descripción de la prueba de referencia (verificación parcial, verificación diferencial) y el cegamiento de los resultados; c) por último, se consideraron los resultados (complicaciones del tratamiento, tasa de fallos de la radioterapia, aceptabilidad del paciente y otros datos, todo ello cuando fue posible) y datos sobre las tasas de enrolamiento, exclusiones y datos analizables con el tanto por ciento de los que completaron el seguimiento.

También se tuvieron en cuenta aspectos de seguridad de la técnica empleada y la forma en que se podían cuantificar o identificar los resultados obtenidos, incluyendo

estudios anatomopatológicos y de imagen (especialmente PET con 18FDG u otros radioisótopos, la PET/TAC, la RM, la gammagrafía ósea, etc.).

3.6. ANÁLISIS

Cuando el cálculo de las características del estudio sobre Radioterapia en Cáncer de Pulmón fue posible, se incluyó el estudio en el análisis cuantitativo. A causa de que 20 de los 24 estudios analizables (que suministraban datos primarios en RTP curativa, no sólo paliativa y que comparaban dos series (brazo experimental y de control), no sólo una tecnología sin comparación o referencia) no suministraban suficientes datos que permitieran la agregación o “*pooling*” estadístico, o bien (en su mayor parte), analizaban distintas modalidades tecnológicas que eran totalmente heterogéneas (ver más adelante en resultados y discusión) a los efectos del metanálisis, no se estimó convenientes agregarlos en el meta-análisis (MA), pero, sin embargo, todos los estudios fueron analizados cualitativamente. Hay que hacer constar que 7 estudios no se pudieron concluir por falta de pacientes o por muertes tóxicas, también 8 estudios sufrieron un signo menos delante de su clasificación A (1b) debido a unos intervalos de confianza muy anchos o a heterogeneidad no explicable. Ninguno de estos estudios fue incluido en el metanálisis, excepto uno con disminución del nivel de calidad, por cumplir el resto de los requisitos. Los análisis cuantitativo y cualitativo fueron complementarios.

Análisis cualitativo

El análisis cualitativo aumenta la fuerza de la evidencia. Fletcher y Sackett fueron los que primero generaron hace más de 20 años “niveles de evidencia” para dar rangos a la validez de la evidencia cuando trabajaban para la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*⁴. Hemos utilizado el último marco analítico desarrollado por Bob Phillips y cols del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia británico (CEBM, Oxford, Marzo de 2009)¹⁶⁵, obtenido en la red el día 4 de julio de 2010, en <http://www.cebm.net/> Este marco se muestra en la **Tabla 10**. Para los estudios incluidos sólo los niveles de evidencia 1b y 2c fueron aplicables.

Tabla 10. Adaptada y traducida de Niveles de Evidencia. CEBM. Oxford. Marzo 2009

Grado de recomendación	Nivel	Terapia / Prevención, Etiología / Lesión
A (estudios consistentes de nivel 1)	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs
	1b	ECCA individual (con intervalo de confianza estrecho "i)
	1c	Todo o ninguno§
B (estudios consistentes de nivel 2 ó 3 o extrapolaciones de estudios de nivel 1)	2a	RS (con homogeneidad *) de estudios de cohortes
	2b	Estudio de cohorte individual (incluyendo ECCA de baja calidad; p. ej., <80% de seguimiento)
	2c	Investigación de "Resultados"; Estudios ecológicos
	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de Casos y Controles
	3b	Estudio de Caso y Control Individual
C (estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 ó 3)	4	Series de Casos (y cohorte de calidad escasa y estudios de Caso-Control§§)
	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en la fisiología, estudios de investigación de referencia o "primeros principios".
D (evidencia de nivel 5 ó estudios problemáticos inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel)		

Producida por Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes desde Noviembre 1998. Puesta al día por Jeremy Howick Marzo 2009.

Se entiende por "Extrapolaciones" cuando los datos se utilizan en una situación que tiene potencialmente diferencias clínicas importantes respecto a la situación clínica original del estudio.

*Entendemos por homogeneidad una RS que está libre de variaciones engorrosas o problemáticas (heterogeneidad) en las direcciones y grados de los resultados entre los estudios individuales. No todas las RS con heterogeneidad estadísticamente significativa tienen que ser engorrosas o problemática, y no toda heterogeneidad engorrosa o problemática tiene que ser estadísticamente significativa. Como se dice más adelante (notas) los estudios con heterogeneidad engorrosa deben ser marcados con un signo menos al final de su nivel designado. " Regla de Decisión Clínica (que son algoritmos o sistemas de puntuación que conducen a una estimación pronóstica o a una categoría diagnóstica) "i Veáse la nota anterior como introducción en cómo comprender, clasificar y utilizar Ensayos u otros estudios con amplios intervalos de confianza. § Se da cuando todos los pacientes murieron antes de que las Radiografías estuvieran disponibles, pero algunos ahora sobreviven con esta situación, o cuando algunos pacientes murieron antes de que las Rx estuvieran disponibles, pero ninguno ahora muere en esta situación. §§ Por un estudio de cohorte de baja calidad entendemos uno que falló en definir claramente grupos comparativos y/o falló en medir exposiciones y resultados en la misma (preferentemente cegada), forma objetiva en ambos individuos expuestos y no expuestos y/o falló en identificar o en controlar apropiadamente conocidos factores de confusión y/o falló en emprender un seguimiento de los pacientes suficientemente largo y completo. Por estudio de caso-control de baja calidad entendemos uno que falló en definir claramente grupos comparativos y/o falló en medir exposiciones y resultados en la misma (preferentemente cegada), forma objetiva en ambos casos y controles y/o falló en identificar o en controlar apropiadamente conocidos factores de confusión.

Notas

Los usuarios pueden añadir un signo menos para denotar el nivel en el que el estudio analizado falla en suministrar una respuesta concluyente a causa de: 1) Por un resultado único con un amplio IC, (por ejemplo, un ARR en un ECC resulta no ser estadísticamente significativo pero cuyo IC no permite excluir un beneficio o perjuicio clínicamente importante) o 2) una Revisión Sistemática con heterogeneidad problemática pero estadísticamente significativa.

Tal evidencia no es concluyente y por lo tanto puede generar solamente recomendaciones de grado D.

Síntesis de los datos (Síntesis Cualitativa y Meta-Análisis)¹⁶⁶

La síntesis de los datos extraídos se puede realizar de 2 formas: La no-cuantitativa incluye la tabulación de las características y resultados de los estudios para sumarizar sus hallazgos. Esta aproximación permite una evaluación cualitativa de la evidencia. Se puede suplementar por medio de la síntesis cuantitativa (utilizando métodos estadísticos para evaluar la variación de los resultados y generar resultados agregados) si se puede realizar de forma apropiada.

El propósito de la síntesis de los datos en una RS es cotejar y sumarizar los resultados de los estudios primarios incluidos. Además de generar un sumario de los efectos de las intervenciones, es una parte integral de la síntesis de datos, investigar si los efectos son consistentes en los estudios incluidos, y si no, investigar las razones de las aparentes diferencias.

La síntesis descriptiva (no-cuantitativa) de la evidencia cotejada sirve para evaluar la extensión de la evidencia y para planificar la síntesis cuantitativa. Se trata de una evaluación cualitativa de la variación en las características de los estudios, de la calidad de éstos y de los resultados de los mismos (heterogeneidad). En algunas situaciones en las que hay numerosos estudios con grandes efectos consistentes, puede ser posible discernir efectos solamente utilizando este tipo de síntesis.

Este tipo de síntesis debe incluir como elementos claves: a) población, b) intervenciones, c) situaciones en que la tecnología se aplicó, d) factores medioambientales, sociales y culturales que puedan influenciar el cumplimiento, e) naturaleza de las medidas de resultados utilizadas, su importancia relativa y robustez, f) la validez de la evidencia, g) el tamaño de la muestra y los resultados de los estudios incluidos en la Revisión.

De las tablas se debe concluir las diferencias entre los estudios en características claves de los participantes, las intervenciones o medidas de resultados (heterogeneidad clínica), los diseños de los estudios y la calidad (heterogeneidad metodológica) y de los efectos (heterogeneidad en los resultados). Así, debería ser posible decidir si los estudios son lo bastante similares como para calcular un promedio de efectividad. En nuestro caso existió una gran heterogeneidad clínica como se comentará más adelante en el apartado de metáanálisis.

La síntesis cuantitativa (metáanálisis) utiliza un grupo de técnicas estadísticas para combinar los resultados de los estudios incluidos, para evaluar la heterogeneidad, y para evaluar cuantitativamente otros aspectos como el sesgo de publicación. El metáanálisis sirve para calcular una estimación agregada del efecto y su intervalo de confianza. *La síntesis de datos conlleva la computación de un efecto promedio donde los resultados de cada estudio son ponderados de acuerdo con alguna medida de la importancia del estudio.* El peso de cada estudio está usualmente relacionado con el tamaño de la muestra y la precisión resultante del estimador del

efecto. Los métodos estadísticos del metanálisis son formulaciones explícitamente numéricas de este proceso.

Cuando los efectos del tratamiento son grandes y consistentes, es posible estimar un efecto cualitativo, indicando si el tratamiento hace bien o daño y el rango del posible efecto. También se debe considerar la significación estadística de los resultados del estudio, la calidad del mismo, y la relativa importancia de los diferentes estudios.

Cuando hay importantes diferencias entre los estudios en términos de participantes, intervenciones, resultados y métodos, que se piensan están relacionados con los resultados del estudio, no procede usualmente estimar un efecto promedio agregado. Sin embargo, en algunas situaciones, subgrupos de estudios similares pueden ser identificados a partir de las tabulaciones (de la síntesis cualitativa) para los cuales un efecto promedio puede ser computado, o bien identificar variables que pueden ser exploradas como potenciales explicaciones de la heterogeneidad estadística.

Los siguientes temas son clave en la síntesis:

Heterogeneidad: Es la variabilidad o diferencias entre los estudios, en términos de características claves (heterogeneidad clínica), calidad (heterogeneidad metodológica) y efectos (heterogeneidad de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios (tamaño de los efectos) es mayor de lo que se podría esperar de la casualidad.

Homogeneidad: El grado en el que los estudios incluidos en una Revisión son similares. Los estudios son considerados estadísticamente homogéneos si sus resultados varían no más de lo que se esperaría por la casualidad

Análisis de Sensibilidad: Se utiliza para determinar cómo los resultados de una RS cambian debido a variaciones que emergen de decisiones inciertas o de presunciones sobre los datos y los métodos que fueron utilizados.

Sesgo de Publicación: Es un sesgo en la literatura médica de investigación donde la probabilidad de publicar un estudio está influenciada por la significación de los resultados. Por ejemplo, estudios en los cuales la intervención no se ha encontrado efectiva pueden tener menos probabilidades de publicación. Las RS que fallan en identificar tales estudios pueden sobrestimar el verdadero efecto de una intervención. En algunas áreas (por ejemplo en medicina alternativa), los estudios que muestran efectividad pueden también sufrir de sesgo de publicación.

Por lo dicho anteriormente, la síntesis cualitativa demuestra el grado de la heterogeneidad clínica en los pacientes y en las intervenciones prohibiendo comparaciones planeadas. Demuestra la heterogeneidad de los resultados impidiendo el uso de los datos para realizar un metanálisis. Si un metanálisis formal cuantitativo no puede ser hecho, permite, sin embargo, una evaluación del efecto del tratamiento, si éste es lo suficientemente grande como para ser estimado como obvio, y si los efectos son consistentes a lo largo de los estudios.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS CUALITATIVO

Identificación y selección de los estudios

Como se ha indicado, tras cribar las bases de datos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión (que se establecieron al principio, al confeccionar el protocolo de la RS) se obtuvieron después de haber eliminado las referencias duplicadas en cada base de datos 542 artículos. Posteriormente, tras eliminar las referencias duplicadas entre las bases de datos y aquellos artículos que no trataban estrictamente de la tecnología Radioterapia en sus diversas modalidades o cáncer de pulmón en sus dos modalidades (cáncer de células no pequeñas y de células pequeñas) quedaron 124 artículos. Por tanto la selección de los artículos para ser incluidos (inclusión secundaria) fue realizada con los resúmenes ó textos completos (n=124) de forma independiente, y sin conocimiento de los artículos seleccionados por el otro, por dos investigadores (MRG y TRP). De estos 124 artículos se marcaron 24 teniendo de nuevo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión. Entonces se obtuvieron los artículos completos de estos 24 estudios.

Las discrepancias, como se ha indicado, se resolvieron utilizando los artículos completos en una reunión entre los dos investigadores (MRG y TRP) que habían seleccionado las referencias a incluir llegándose a un mutuo acuerdo. Posteriormente se incluyeron 2 nuevos artículos (Yuan S¹⁸⁰ y Kim Y S²⁵⁴), por un investigador (MRG) al volver a revisar una por una todas las referencias (n = 542).

En las Tablas 11 a 16 se aprecian las características generales de los artículos incluidos definitivamente y también el nivel de evidencia alcanzado, así como el grado de recomendación. En las Tabla 17 a 22 se describen los resultados con detalles de los artículos incluidos en el metanálisis. En las Tablas 23, 24 y 25 se dan detalles del análisis de sensibilidad efectuado. De los artículos excluidos se dan las referencias, detalles y motivos de rechazo en la Tabla 29 (anexo II).

Resultados bibliométricos, Número de artículos por año. Sesgo de Publicación. Otros sesgos^{166, 167}

El Gráfico 2 está basado en los resultados de la búsqueda 3 e indica cuántas publicaciones relacionadas con la RTP en cáncer de pulmón se han ido incrementado en el período 2000 – 2010 (Fuente MEDLINE - PubMed).

El total de las cuatro búsquedas realizadas en el período que va del 4 de junio de 2010 al 29 de junio del mismo año arrojó un total de 15516 Referencias. Estas 4 búsquedas incluían distintas bases de datos, metaregistros y metabuscadore

La búsqueda 3, realizada el 29 de junio de 2010 en PUBMED-MEDLINE, EMBASE, NCI, SUMSEARCH y TRIP con un total de 8929, 374, 654, 1183 y 2555 Referencias respectivamente, y a las que se agregaron los resultados obtenidos posteriormente

con el metabuscador DIMDI: 739 en alemán y 69 en inglés, se efectuó con propósitos fundamentalmente bibliométricos. La suma total nos dio 14503 Referencias.

De las 542 referencias analizadas, muchas eran estudios sobre la efectividad clínica de la tecnología considerada. Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión el espectro se estrechó considerablemente. Las restantes referencias eran fundamentalmente trabajos sobre la efectividad técnica de la intervención, estudios de un caso, revisiones o trabajos de investigación.

En el **Gráfico 3** la fuente de información ha sido EMBASE (OVID) obtenida a través de la red.

Gráfico 2. Estudio bibliométrico para RTP en cáncer de pulmón. Fuente: MEDLINE.

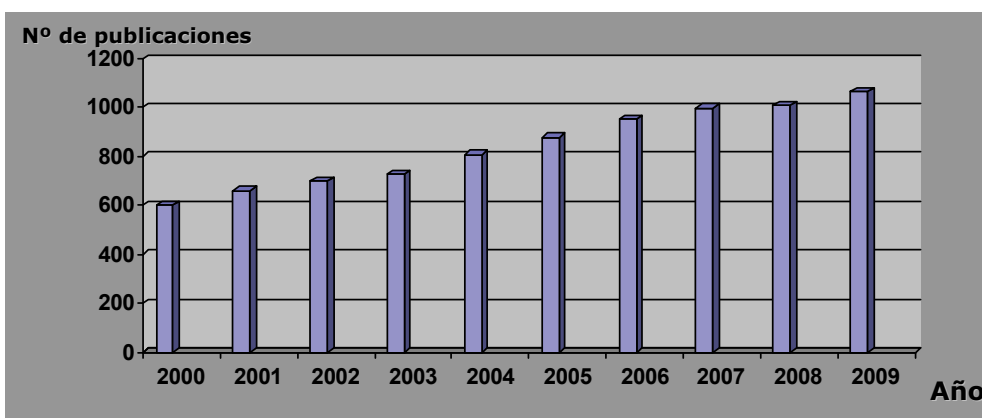
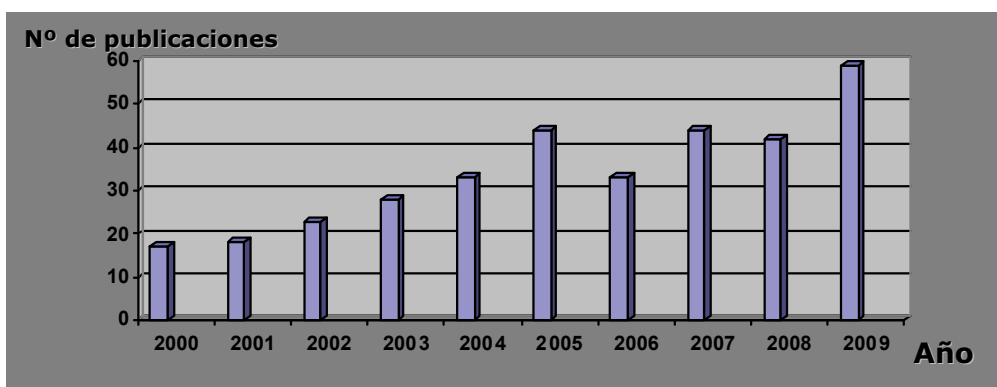


Gráfico 3. Estudio bibliométrico para RTP en cáncer de pulmón. Fuente: EMBASE



En ambos gráficos se aprecia un aumento constante del número de Referencias obtenidos. En el caso de las Referencias obtenidas en MEDLINE, el número de Referencias obtenidas en el año 2000 fue de 600 frente a 1065 en el año 2009. En el caso de las Referencias obtenidas en EMBASE, el número de Referencias obtenidas en el año 2009 superan en más del triple (59 frente a 17) a las del año 2000. Para más detalles ver las Tablas 26, 27 y 28 en el Anexo I. La desproporción entre el número de Referencias obtenidas en MELINE respecto a EMBASE se debe a que en MEDLINE no se pusieron límites en la búsqueda, mientras que en EMBASE hubo límites (ver estrategias de búsqueda, Anexo I).

Sesgo de Publicación¹⁶⁶

La accesibilidad de los resultados de las investigaciones depende no solo de si un estudio es publicado, sino también de cuándo, dónde y en qué formato. El nivel de accesibilidad está relacionado con varios factores incluyendo la publicación selectiva de resultados estadísticamente significativos, el tiempo de publicación, el tipo y lengua de publicación, múltiples publicaciones, citación selectiva de referencias, y cobertura dada por las bases de datos e índices.

Todos esos factores influyen la identificación de estudios relevantes y sin el uso de aproximaciones sistemáticas para encontrar los estudios menos accesibles, las Revisiones pueden llegar a ser sesgadas.

Las RS deberían intentar vencer estos sesgos utilizando estrategias de búsqueda que incluyen una variedad de métodos de búsqueda (computerizados y manuales) y explorando múltiples fuentes de evidencia en investigación que se solapan.

Pero, a causa de que incluso la búsqueda exhaustiva de la literatura médica puede no eliminar el riesgo del sesgo de publicación, una evaluación formal y una estimación de tal riesgo debería ser incorporada en el análisis, conclusiones e inferencia de la Revisión.

El método más utilizado es el estadístico, basado en el análisis de la simetría de un gráfico de embudo. Estos plots muestran la distribución de los tamaños de efectos de acuerdo al tamaño de la muestra (o inversa de la varianza). Es de esperar que los puntos llenarán la forma de un túnel o embudo, habiendo más variabilidad en los tamaños de efectos en los estudios más pequeños.

Grandes hendiduras en el embudo indican un grupo de publicaciones que probablemente faltan. Estas omisiones son usualmente pequeños estudios con estimaciones puntuales que sugieren un diferente efecto de aquellos disponibles y es improbable que falten por casualidad.

Otros Sesgos¹⁶⁷

Sesgo de Selección (diferencias sistemáticas en los grupos que se comparan)

Sesgo de Realización (Id en el cuidado dado, aparte, como es lógico, de la intervención que se evalúa)

Sesgo de Desgaste (Id en las retiradas (abandonos) del Ensayo Clínico)

Sesgo de Detección (Id en la evaluación de los resultados)

La fuente de estos sesgos están en el propio proceso de la realización de un estudio de efectividad de una intervención. La población diana, que se encuentra en un estado basal, se sitúa en 2 grupos: el de la intervención y el control (sesgo de selección). El grupo de intervención está expuesto a la intervención y el control no (sesgo de realización). Lógicamente, luego se realiza el seguimiento de los sujetos o pacientes (sesgo de desgaste), lo cual dará lugar a unos resultados en un grupo y en otro (sesgo de detección).

La forma de evitar, al menos en gran parte, estos sesgos está en realizar un checklist o lista de comprobación de la calidad de los estudios, que hemos realizado en cada estudio incorporados a la síntesis cualitativa y a la síntesis cuantitativa (ver

en el análisis cualitativo metodológico de los estudios, página 48, criterios de calidad tomados del CRD británico).

Sesgo de citación: Investigar si los ECCAs en el metanálisis citan selectivamente otros ECCA con resultados similares. También se podría investigar (mediante The Science Citation Index) qué publicaciones de ECCA son más citadas, y ver si sus resultados son representativos de la conclusión global del metanálisis, o son un valor extremo.

Análisis cualitativo y clasificación de la calidad de los estudios seleccionados

Hemos visto en el Apartado I la gran importancia que tiene el cáncer de pulmón, desde el punto de vista epidemiológico, tanto en el hombre, como cada vez más, en la mujer. En un estudio estadístico de Jemal¹⁶⁸ tomando como base los datos de la Sociedad Americana del Cáncer (que se nutre, a su vez, del NCI, del CDC&P, de la NAACCR, y del NCHS) se aprecian claramente las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer estandarizadas por edad (año 2000).

Más de un millón y medio de nuevos casos y más de medio millón de muertes ocurrirán en el año 2010. No obstante, la tasa global de incidencia ha bajado debido a disminuciones en los cánceres de pulmón, próstata y colon-recto (hombres) y a la disminución de los cánceres de mama y colon-recto (mujeres).

Las tasas de mortalidad en el hombre han bajado un 21% entre 1990 y 2006, debido sobre todo a los datos del cáncer de pulmón, próstata y colon-recto (en total un 80% del decrecimiento total). En la mujer la bajada de la tasa de mortalidad ha sido del 12,3% (el cáncer de mama y el colorrectal son responsables del 60% de este decrecimiento). Aún así el cáncer es la principal causa de mortalidad en menores de 85 años. Por ello es importante mejorar el control del cáncer en todos los segmentos de la población y realizar nuevos descubrimientos en la prevención, detección precoz y tratamiento. Este trabajo se encamina fundamentalmente a estudiar qué ventajas aporta la RTP en sus varias modalidades, combinadas y sin combinar, con la QTP y la cirugía.

En este trabajo es fundamental realizar dos tipos de síntesis: una es la cualitativa, que vamos a introducir ahora, y la otra es la cuantitativa, de la que nos ocuparemos en la sección siguiente.

Respecto a la síntesis cualitativa diremos que en los artículos seleccionados se analiza la utilidad de la RTP en diferentes aspectos del manejo de los procesos oncológicos....

Clasificación de la Calidad

Como se ha indicado todos los estudios fueron clasificados A (1b) al cumplir los criterios de inclusión, excepto el de Kim, Y. S.²⁵⁴, que fue B (2c) por tratarse de un estudio de resultados. No obstante se insertó un signo menos (-) en los artículos que tenían un amplio margen de intervalos de confianza o bien presentaban una heterogeneidad engorrosa difícilmente explicable. Los datos se muestran en las **Tablas 11 a 16**.

Detalles y motivo de exclusión de los estudios excluidos

En la Tabla 29 (anexo II) se pueden ver los estudios excluidos clasificados por el motivo de su exclusión.

Análisis cualitativo metodológico de los estudios

A continuación se muestra una serie de apartados en forma de escala de valoración o check-list utilizados en nuestra Revisión, tomada del Trabajo titulado “Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD’s Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews” informe n° 4 del CRD (2ª Edición) de Marzo de 2001, en <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>.¹⁶⁶

Criterios de Calidad, tomado del CRD británico,¹⁶⁶

Criterios de Calidad para la evaluación de estudios experimentales

1/ ¿Fue realmente aleatoria la asignación a los grupos de tratamiento?

Aproximaciones adecuadas a la generación de secuencias

- Números aleatorios generados por computadora
- Tablas de números aleatorios

Aproximaciones inadecuadas a la generación de secuencias

- Utilización de la alternancia, números de informes de casos, fechas de nacimiento o días de la semana.

2/ ¿Se ocultó la colocación de los sujetos en los grupos de tratamiento?

Aproximaciones adecuadas a la ocultación de la aleatoriedad

- Aleatoriedad centralizada o controlada por la farmacia
- Contenedores idénticos numerados en serie
- Sistemas basados en computadoras (en el sitio) con una secuencia de aleatoriedad que no es legible hasta la colocación del enfermo en el grupo de tratamiento
- Otras aproximaciones con métodos rigurosos, para prevenir que se prevea la secuencia de colocación de los pacientes en los grupos de tratamiento, tanto a los clínicos como a los propios pacientes

Aproximaciones inadecuadas a la ocultación de la aleatoriedad

- Uso de alternancia, números de informes de casos, fechas de nacimiento o días de la semana.
- Listas de números aleatorios abiertas
- Sobres numerados serailmente (incluso aunque estén sellados y sean opacos, se pueden manipular)

3/ ¿Eran los grupos similares en cuanto a la línea basal en términos de factores de pronóstico?

4/ ¿Fueron especificados los criterios de elegibilidad?

5/ ¿Fueron los que asesoran los resultados cegados en cuanto a la colocación de los enfermos en los grupos de tratamiento?

6/ ¿Fueron los terapeutas o proveedores de cuidados de salud cegados?

7/ ¿Fue cegado también el paciente?

8/ ¿Fueron las estimaciones puntuales y las medidas de variabilidad presentadas para la medida primaria de resultados?

9/ ¿Incluyó el análisis un análisis de intención de tratar?

Otras medidas de calidad y aplicabilidad pueden ser:

- Año del estudio (o publicación).
- Prevalencia de la enfermedad.
- Tamaño de la muestra.
- Diseño del estudio prospectivo o retrospectivo.
- Publicado como artículo o resumen.
- Información demográfica: Edad, Sexo, Región Geográfica, etc.

Criterios de validez interna

Los criterios de validez interna (apartados 1 y 2) se utilizaron para identificar las limitaciones metodológicas de los estudios en detalle. Ningún estudio hacía referencia al cegamiento. Todos los estudios trataban de cánceres de pulmón de células no pequeñas o pequeñas. Todos los estudios tenían comprobación AP mediante biopsia o exploración quirúrgica. Respecto a la aleatorización todos los estudios (excepto el de Kim, Y. S.) indicaban habían realizado la aleatorización, pero en la mayoría, en 15 concretamente, no se decía cómo; en un caso, en el cual se indicó la metodología de aleatorización, ésta no fue correcta.

En cuanto a los otros criterios de validez interna como los criterios 3 a 9, hay que señalar que los grupos (brazos A y B generalmente) fueron similares en cuanto a la línea basal en términos de factores de pronóstico. Como se ha dicho, no hubo ninguna referencia al cegamiento.

Los criterios de elegibilidad fueron especificados siempre. Algunos estudios realizaron estimaciones puntuales previas y medidas de variabilidad que fueron presentadas para la medida primaria de resultados (n = 12). Algunos estudios presentaron un análisis por intención de tratar (IDT, n= 11).

Otras medidas de calidad y aplicabilidad

Estos criterios son relevantes para la aplicabilidad (generalización) de los resultados.

- Año del estudio (o publicación).
- Prevalencia de la enfermedad.
- Tamaño de la muestra.
- Diseño del estudio prospectivo o retrospectivo.
- Publicado como artículo o resumen.

En los estudios seleccionados hubo siempre información suficiente sobre el año de publicación, el tamaño de la muestra (con expresión del número total de sujetos y el número en el brazo control y en el brazo experimental), el diseño de estudio (en nuestro caso todos fueron prospectivos).

Igualmente respecto a la forma de publicación.

Respecto a la información demográfica: Edad, Sexo, Región Geográfica, etc., todos los estudios daban también información suficiente y precisa, generalmente en forma de tablas sobre las características de la población diana y control con especificación de la edad (con expresión de la mediana y de los intervalos de

confianza, tantos por ciento) y del sexo. Igualmente la región geográfica era normalmente deducible.

4.2. DESCRIPCIÓN CUALITATIVA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS (ver Tablas 11 a 16)

Todos los estudios (menos uno, el de Kim del año 2005, que era un estudio de resultados) fueron ECCAs. La calidad de todos los estudios fue A (1b), excepto el estudio indicado que fue B (2c). sin embargo en 8 estudios se implantó un signo menos (-) delante de la clasificación A (1b) indicando que tenía unos intervalos de confianza bastante amplios u otros factores (heterogeneidad..) que bajaban el rango de calidad de los estudios en los que se señalaba. En los 7 artículos en los que se indica un signo # después de su número ordinal, ocurría que la investigación terminaba prematuramente por falta de aumento en el número de casos reclutados (accrual).

Como se ha indicado, en general, todos los estudios fueron prospectivos y con asignación consecutiva de pacientes/controles. La aleatorización en dos brazos (uno actuando como control) y la similitud de los grupos en términos de factores pronósticos y de tratamiento estuvo presente en todos los artículos, menos en el ya señalado de Kim. Pero en varios artículos no se dice cómo se efectuó dicha aleatorización, de hecho sólo en 11 de ellos se expresó. También en todos los artículos se especificaron los criterios de elegibilidad. En ningún artículo se menciona haya habido ningún tipo de cegamiento, como ya se ha dicho.

Sin embargo, las estimaciones puntuales y las medidas de variabilidad sólo se especificaron en 12 artículos (46,15%). Los criterios de elegibilidad se indican en todos los casos en las tablas. Sin embargo la asignación por intención de tratar (IDT) sólo se encontró en 11 (42,31%) artículos. Por último, la población diana se especifica en todos los artículos, basada generalmente en el grado tumoral, en la clasificación funcional, en la edad mínima o máxima, en el no haber sufrido ningún tratamiento específico anterior, en el no ser operables, en el tener buen estado general y no haber sufrido neoplasias anteriores (excepto ciertos casos permitidos) y en el de esperar un mínimo de supervivencia de los enfermos.

Todos los estudios eran sobre cánceres de pulmón de células no pequeñas, excepto 3 artículos que trataban de cánceres de pulmón de células pequeñas.

Como se ha dicho todos los estudios (con la excepción del de Kim) se aleatorizaron en brazos A y B. Sin tener en cuenta el estudio nº 1 de Senkus-Konefka que administra la RTP paliativamente, el resto de estudios toma a un brazo como control (generalmente el A) y el otro B lo toman como experimental. Los estudios 2, 3 y 4 tras QTP de inducción (excepto en el nº 4) dan en el brazo A RTP sola vs RTP y QTP concurrente en el brazo B (en estos casos la QTP fue de docetaxel en el estudio 1 y paclitaxel en los estudios 2 y 3). Sin embargo en el estudio 5 tras QTP de inducción se compara la RTP sola (brazo A) vs la RHA (Radioterapia Hiperfraccionada Acelerada, brazo B). En el estudio 6 se comparan 2 ciclos de QRTP seguidos de 2 ciclos de QTP sola (brazo A) vs la inversa (2 ciclos de QTP de inducción seguidos de QRTP).

En el estudio 7 se comparan 2 regímenes distintos de RTP: en el brazo A es RTP continua durante 5 semanas (50 Gy) y concurrente con 2 ciclos de QTP. En el brazo B se trata de RTP interdigitada y partida, dada durante 8 semanas (50 Gy) y concurrente con 3 ciclos de QTP. En el estudio 8 se compara la RHA (Radioterapia Hiperfraccionada

Acelerada) concurrente con CE (brazo A) + 4 ciclos de PE vs la QTP con PE (2 ciclos) + RHA concurrente con CE + 2 ciclos de PE en brazo B, siendo PE: cisplatino y etopósido y CE: carboplatino y etopósido, la RTP se dio en dos fracciones diarias separadas por 2 tipos de períodos interfractionales: corto: 4,5 – 5 horas y largo: 5,5 – 6 horas.

En el estudio 10 (secuencial) se comparan la QTP con PE + la RTP continua (brazo A) vs la QTP con PE + RTP dada 2 veces por día en 2 ciclos separados por 2,5 semanas. La dosis de RTP fue de 50,4 Gy vs 48 Gy. En el estudio 11 se compara la QTP + RTP (secuencial) en el brazo A vs la QTP concurrente con la RTP en el brazo B. En el estudio 12 se hace lo contrario: en el brazo A se administra QTP con concurrente RTP y en el brazo B, QTP + secuencial RTP.

El estudio 13 es similar al estudio 11, y en el 14 se compara en el brazo A la QTP de inducción seguida de QRTP (cisplatino y RTP de 63 Gy) concurrente y en el brazo B la QTP concurrente con la RHA (69,6 Gy), la QTP fue de cisplatino y EP.

Las evaluaciones de los enfermos se hicieron tras Historia Clínica, exploración física, estudios analíticos, radiográficos, TAC, ECO, Gammagrafía ósea, ECG, cuestionarios de calidad de vida, etc. utilizando unas veces criterios de la OMS modificados; otras, criterios RTOG-EORTC y para la evaluación de la toxicidad se utilizó frecuentemente criterios NCI CTC (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria).

En general, el objetivo primario o end point fue la supervivencia y como objetivos secundarios se contemplaron la SLE, la toxicidad, la calidad de vida, el control local, etc. La respuestas se clasificaron como completa, parcial, menor. La enfermedad se clasificó también como enfermedad estable o enfermedad progresiva. También se valoró la TRG (Tasa de Respuesta Global), el tiempo transcurrido hasta la progresión y las metástasis “in field”, distantes, cerebrales, etc..

El seguimiento se hizo mensual, bimensual o cada tres/4 meses, dependiendo del tiempo transcurrido desde la terminación del tratamiento asignado. Muchas veces se completó el seguimiento tras 36/39 semanas.

En el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia y la SLE. Los grupos fueron comparados con la prueba log rank (también para comparar supervivencias y tratamientos por análisis univariado y para el multivariado por el modelo proporcional de Cox). Para remisiones y recidivas o para comparar la toxicidad entre grupos se utilizó el χ^2 y la Prueba exacta de Fisher. Se utilizó también el modelo proporcional de Cox para ver la interacción de cada factor pronóstico y su efecto sobre el control local.

Agrupando los estudios desde el punto de vista de las intervenciones para conseguir un mínimo de homogeneidad, tenemos en cuanto a los resultados, que los estudios 2, 3, 4, 15 y 24 (que comparan la RTP vs la QTP + RTP) dan los siguientes:

Estudio 2: SG (mediana): 14,6 meses (11,2 – 16,2). En brazo A: 14 meses (11,10 - 15,67), brazo B: 14,9 mese (10,02 – 22,21). Tasa de supervivencia al año: A: 58,7% (43,23 – 73) y B: 55,8% (39,88 – 70,92). TDP: mediana de 7,6 meses: A: 7,5 meses vs B: 7,8 meses. Estudio 3: SG en brazo A: 14,1 meses (11,8 – 16,3), SG en brazo B: 18,7 meses (14,1 – 23,3) con HR = 0,76 (0,56 – 1,05), P= 0,91. La SLE mejor en brazo B, HR = 0,57 (0,42 – 0,79), recidivas: 85,9% en brazo A vs 65,7% en brazo B, P < 0,01.

Estudio 4: La mediana de la SG fue de 16 meses (2 – 74), 10 meses en brazo A (2 – 55) y 17 meses en brazo B (6 – 74) y la SG completa y objetiva fue mejor en el brazo B ($P = 0.055$ y $P = 0.0000$). La mediana de la SLE global fue de 8 meses (1 – 73), siendo mejor en el brazo B respecto a los respondedores objetivos ($P = 0.0014$), el n° de recurrencias fue similar en ambos brazos. En el estudio 2 no hay diferencia prácticamente en los resultados entre ambos brazos. Sin embargo en el estudio 3 hay diferencia significativa a favor del brazo B en cuanto a recidivas $P < 0,01$. La SLE fue mejor en brazo B, HR = 0,57 (0,42 – 0,79). En el estudio 4 la SG completa y objetiva fue mejor en el brazo B ($P = 0.055$ y $P = 0.0000$). La SLE mejor en el brazo B respecto a los respondedores objetivos ($P = 0.0014$), Una respuesta objetiva es la Respuesta Completa + la Respuesta Parcial.

El estudio 15 dio un resultado favorable en el tiempo de supervivencia (mediana) en el brazo B respecto a los tumores de alto riesgo (los no escamosos o de grado IIIB) y en el estudio número 24 fue más favorable en el brazo B la duración media de la respuesta al tratamiento (13,1 meses (6 – 39) vs 6,2 meses (3 – 34)). El estadio predominante de estos estudios fue el IIIB y el tipo histológico más frecuente fue el escamoso

Los estudios 11, 12 y 13 dieron los siguientes resultados: en el 11 la regresión tumoral completa a las 6 semanas fue similar en ambos brazos, así como la parcial. Tampoco hubo diferencias respecto a la regresión radiológica completa o parcial o respecto a la SG o respecto a la SLE. El único factor pronóstico fue el grado tumoral. En cuanto al estudio 12 la TRG fue mejor en el brazo A (80% (62 – 98) vs 47% (33 – 61)). El tiempo de supervivencia (mediana) fue de 16,6 meses vs 12,2 meses (A vs B) con $P = 0,023$. HR = 0.61 (0.39 – 0.93). El TDP (en la población IDT) fue de 11,9 meses vs 8,5 meses ($P = 0.024$, HR = 0.62 (0.38 – 0.93)), igualmente en la progresión local y distante. Por último en el estudio 13 no hubo diferencia entre ambos brazos respecto a la SG. La SLE fue de 10,8 meses (6.4 – 10.9) vs 8,5 meses (6.4 – 10.9). no hubo diferencias entre ambos brazos respecto a la TRG parcial o completa, o respecto a la incidencia de progresión tumoral locoregional o respecto al desarrollo de metástasis a distancia. En total $N = 372$ con $A = 211$ y $B = 161$. El tipo histológico más común fue el escamoso y el grado más abundante el IIIB.

En cuanto a los estudios 5 y 14 que introducen la técnica RHA o Radioterapia Hiperfraccionada Acelerada los resultados fueron: en el estudio 5 no hubo diferencias entre ambos brazos en cuanto a la mejor TRG o respecto al n° de recidivas. Igual ocurrió con la supervivencia, la SLE o la supervivencia a largo plazo. En el estudio 14 encontramos que la progresión tumoral (in field) fue mayor en el brazo A (control) o de 32% (A) vs 20% (B) con $P = 0.009$. No hubo diferencias entre ambos brazos respecto a las metástasis distantes. Tampoco respecto a la supervivencia. La SLE fue equivalente en ambos brazos ($P = 0.5$). En total $N = 244$, $A = 122$, $B = 122$, la mayoría fueron de estadio IIIB y tipo histológico escamoso. Por último el estudio n° 6 de Berghmans es curioso en el sentido de que en el brazo B (experimental) invierte la secuencia del tratamiento dado en el A. La Tasa de respuesta objetiva no fue significativamente diferente entre ambos brazos. Igual ocurrió con el tiempo hasta la progresión (mediana), por último el tiempo de supervivencia (mediana) aunque fue mejor en el brazo B (17 vs 23,3) no alcanzó significación estadística.

La técnica RHA (Radioterapia Hiperfraccionada Acelerada) o en inglés HART (Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy), consiste en dar en el brazo RHA de tratamiento, 3 fracciones por día durante 12 días. Se utiliza la simulación y la

planificación del tratamiento basada en el TAC. El intervalo mínimo entre las fracciones de RTP suele ser de 4 horas. La 1ª y 3ª fracción de cada día consistió en campos AP y PA que comprendían el tumor 1º y los ganglios linfáticos con un margen de 1 a 1,5 cm. El tamaño de la fracción para estos campos fue de 1,5 Gy. La 2ª fracción de cada día utilizó campos fotónicos oblicuos y laterales que comprendían el tumor 1º e incluía ganglios con 1 cm de margen y se excluyó la CV. La fracción 2 fue interdigitada entre la fracción 1 y 3 y el tamaño de la fracción fue de 1,8 Gy. El total del tratamiento fue de 12 días durante 15 días transcurridos. Se realizaron intentos para designar al campo de la fracción 2 para que minimizara el volumen del esófago tratado sin comprometer el margen alrededor del tumor o la médula espinal.

En el estudio nº 16 se evaluaba la RTP frente a la observación (tras 4 ciclos de QTP). Aunque la SLE fue el doble en el brazo B (RTP) no fue significativa. Otro estudio similar es el nº 20 en el cual tras cirugía radical hay ganglios linfáticos (estadios N1 ó N2). En el brazo A tan solo hay observación y en el B, RTP. La RTP postoperatoria bajó la recurrencia local pero no las metástasis, por lo que no mejoró la Supervivencia. No hubo diferencias significativas entre ambos brazos.

En el estudio de Dasgupta (nº 17) se compara la RTP sola (brazo A) vs la QTP con secuencial RTP (brazo B) y la QTP concomitante con RTP (brazo C): Respuestas más altas en grupos B Y C que en el A ($P < 0.05$ y $P < 0.03$) y las metástasis distantes bajaron de 62,5% (A) a 48,6% (B) y a 44,4% (C) pero la supervivencia no mejoró a los 2 años.

En el estudio nº 18 se comparó la técnica RTP IFI (Irradiación del campo, brazo A) vs la técnica RTP ENI (irradiación electiva de los ganglios linfáticos o brazo B) Se obtuvo una TRG (Tasa de respuesta global) en A del 90%, y en B del 79% ($P = 0.032$). En el artículo de Sagawa (nº 19) se comparó la QTP (caso N0) o la QRTP (caso N1-2) vs la Inmunoterapia (tras la cirugía) pero no hubo diferencias estadísticas entre los 2 grupos.

En el artículo nº 21 se establece en el brazo A la RTP sola y en el brazo B la RTP concomitante con carboplatino como radiosensibilizador pero no hubo diferencias estadísticas significativas entre los 2 brazos en la TR (tasa de respuesta). En el nº 22 en el brazo A se da QRTP concurrente y en el B se da primero QTP de inducción seguido de QRTP concurrente como en el brazo A. La diferencia entre ambos brazos en supervivencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0.3$).

El estudio de Fournel (nº 23) compara la QTP secuencial con RTP vs la QTP concurrente con la RTP dando un resultado de no significación estadística entre ambas técnicas. En el artículo nº 25 (Atagi) se compara la RTP sola con la QRTP concurrente dando un resultado de mayor supervivencia en el brazo de QRTP concomitante. Por último en el artículo nº 26 se compara la QRTP concurrente (brazo A) con una técnica que consiste en dar QTP de inducción + secuencial QRTP idéntica a la del brazo A. No hubo diferencia significativa entre ambos brazos, igualmente en pacientes con ≥ 2 factores (de mal pronóstico) o con ≤ 1 factor (de mal pronóstico).

Los estudios 7 y 10 (Blackstock y Schild) son de CPCP: En el 7 hay una RG (Respuesta Global) del 88% (69 – 91) en el brazo A y del 84% (74-94) en el B con $P = 0,57$. En el brazo B no hubo reducción de recidivas pulmonares. No hubo diferencia en la SG entre ambos brazos. En el estudio 10 no hubo diferencias estadísticas entre ambos brazos (en progresión tumoral o SLE con $P = 0,68$), tampoco

hubo diferencias respecto a las metástasis entre ambos brazos. El estudio n° 8 (de Jeremic) trataba del CPCP, último de CPCP, en el que se comparaba la RHA concurrente con PE en el brazo A con un régimen de QTP (con PE) seguido de RHA-CE concurrente + ciclos de PE en el brazo B. Fue mejor la supervivencia libre de recurrencia local en pacientes tratados con precoz y concurrente RT/CE seguidos de PE ($P = 0.0064$). P = Cisplatino. E = Etopósido, C = Carboplatino. El total de pacientes fue de 464 (A = 232, B = 232), todos fueron de estadio limitado según los criterios VALCSG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group).

La evaluación de las toxicidades se hicieron con criterios NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) o RTOG-EORTC (Radiation Therapy Oncology Group-European Organization for the Treatment and Research of Cancer). En cuanto a la toxicidad de las intervenciones pueden ser divididas en hematológicas y no hematológicas, en agudas y crónicas y en leves, graves, etc. las más frecuentes fueron la neutropenia febril (por ejemplo en la QTP de inducción en el 6%) y también náuseas y vómitos (por ejemplo en el 2,1%). Hubo también complicaciones graves (por ejemplo en el 5%) durante el tratamiento y la fase de seguimiento (linfocitopenia, infecciones, alopecia, astenia y esofagitis). La esofagitis fue de grado 3 ó 4 (en algunos casos entre el 5% y el 12%). También hubo reacciones dérmicas (la mayoría de grado 1). La neumonitis fue de grado 3 ó 4 en pocos enfermos. En general no hubo diferencias muy importantes respecto a la toxicidad entre los 2 brazos A y B, aunque a veces determinada toxicidad fue más frecuente en el brazo experimental (por ejemplo en el estudio 11, el 2,2% vs 21,4% de toxicidades graves), en cambio en otro estudio (n° 12) la leucopenia fue más frecuente en el brazo A.

Tabla 11 (el signo # detrás del n° del estudio indica que ese estudio no se completó)

Estudio n°, calidad	Tipo de tumor	Resultados del tratamiento	Intervenciones
Estudio 1. E. Senkus- Konefka ¹²² N = 100 (A = 55, B = 45). A(1b)	65% escamosos, 25% inespecífico. 9% adenoca., 1% céls. grandes. 84% con tumor avanzado, 16% con mts extratorácicas	tos (51%), disnea (60%), hemoptisis (86%), dolor torácico (83%), disfagia (71%), SVCS (83%). No hubo diferencias (en ambos brazos) en los efectos globales del tratamiento (P = 0.69,y 0.99). Esofagitis (12,5 y 24%). SG: mediana de 8 meses en brazo B frente a 5,3 meses brazo A con P=0.016	Brazo A (control), n = 55. 20 Gy/5 fr en 5 días consecutivos. Brazo B, n = 45. 16 Gy/2 fr (1 semana aparte)
Estudio 2. Scagliotti, G. V. ¹⁸⁸ N = 89 (A = 46, B = 43) A (1b)	Adenoca.: 36 (33%); Ca. de grandes células: 7 (6%); Ca. de células escamosas: 47 (44%); Otros: 18 (17%). Estadio: IIIA: 27 (25%); IIIB: 81 (75%). Lugar de la enfermedad: Pulmón: 106 (98%); Ganglios linfáticos: 96 (89%); Mediastino: 1 (1%).	TRG de 44% en la QTP de inducción. TRG de 53% en la población con IDT (QTP de inducción y tratamiento local). TRG del 59% en la Población por Protocolo (ó PP: respuesta al tratamiento local). Población IDT: 58% tras Q RTP. RC = 2, RP = 23. Tras RTP: 48%, RC = 1,RP = 21. Población PP: 65% tras Q RTP. RC = 2, RP = 20. Tras RTP: 55%. RC =1, RP = 21. SGM: IDT: 14,6 me (11,2 – 16,2). Brazo A: 14 me· (11,10 – 15,67); brazo B: 14,9 me· (10,02 – 22,21). Tasa de superviv. al año: A: 58,7% (43,23 – 73); B: 55,8% (39,88 – 70,92).TDP: mediana de 7,6 me (7,03 – 9,43); A: 7,5 me· (6,83 – 9,43); B: 7,8 me· (7,03 – 10,71). Neutropenia febril (6%) en la QTP de inducción. Complicaciones severas en ≥ 5% durante el tratamiento y seguimiento.	Tras QTP de inducción: Brazo A (control), n = 46. RTP de 2 Gy por 5 días/se., tot. = 60 Gy. Brazo B, n = 43, lo mismo más docetaxel 20 mg/m2 una vez a la se. ca/ 6 se. Duración: A = 6 se., B = 6 se. El tamaño mínimo de la muestra se calculó en 105, el tratamiento combinado se consideraría insuficiente o suficiente si el la respuesta global fuera ≤ 30 ó ≥ 53
Estudio 3 Huber, R. M. ²⁰³ N = 212 (A = 113, B = 99) A (1b)	Brazo A (III A) = 9,7%. Brazo B (III A)= 10,1%. Brazo A (III B) = 90,3%. Brazo B (III B) = 89,9%- Adenoca. = 19,5 % y 19,2% (brazos A y B); Ca de células escamosas = 60,2% y 62,6% respectivamente. Ca. de células grandes = 10,6% y 4% respectivamente. Mixtos = 3,5% y 3% respectivamente. No clasificados = 6,2% y 11,1% respectivamente.	SLE estadísticamente significativa a favor de la Q RTP (brazo B). HR = 0,57 (CI al 95%: 0,42 – 0,79), por el log rank test. SG: Brazo A = 14,1 meses. (11,8 – 16,3). Brazo B = 18,7 meses (14,1 – 23,3). HR = 0,76 (0,56 – 1,05). P = 0,91 (log rank test). Tiempo hasta la progresión de la enfermedad (mediana): Brazo A = 6,3 mese (5 – 7,6). Brazo B = 11,5 meses (8,3 – 14,7). Casi el doble a favor del brazo B. Recidivas: 85,9% (brazo A) vs 65,7% (brazo B). P <.001. Respuestas: RC: 5,3% (A), 12,1% (B); RP: 33,6% (A), 34,3% (B); Enfermedad Estable: 15% (A), 15,2% (B); Id Progresiva: 42,5% (A); 28,3% (B); muertes: 1,8% (A), 8,1% (B). Esofagitis grado 3 ó 4 en 6, 5% (brazo A) y 12,8% (brazo B). La toxicidad global no fue significativa	QTP de inducción (2 ciclos). Si no son operables y no empeoran, son aleatorizados en Brazo A: RTP: 60 Gy. Brazo B: Q RTP: lo mismo + paclitaxel 10 mg/m2 X se· durante 6 se., 6 horas después de la RTP, empezando el día 1 de la RTP. Brazo. A = 6 semanas. Brazo B = 6 semanas
Estudio 4 Sarihan, S. ¹⁹⁹ N = 41 (20 en brazo A, 21 en brazo B) - A (1b)	En brazos A y B. Histología: Ca. de células escamosas: 16 y 18 (80% y 86%). Adenocarcinoma.: 4 y 3 (20% y 14%). En brazos A y B. Estadio: IIB: 4 y 5 (20% y 24%), IIIA: 5 y 4 (25% y 19%), IIIB: 11 y 12 (55% y 57%)	Duración de la respuesta : mediana de 6 meses (1 – 19). La mediana de la SG fue de 16 meses (2 – 74). No hubo diferencia significativa entre ambos brazos. En cambio la SG completa y objetiva fue mejor significativamente en el brazo B, P = 0.055 y P = 0.0000. No hubo diferencia significativa en relación con el estadio, subtipo histológico, o dosis de paclitaxel. La mediana de la SLE global fue de 8 meses (1 – 73) sin diferencia significativa en ambos brazos. Pero en los respondedores objetivos fue mejor en el B (P = 0.0014). 7 recurrencias en brazo A y 8 en B, a los 8 me. (3-21). Tasa de SLP de respondedores objetivos mejor en brazo B (P = 0.0014). SG en respondedores completos y objetivos mejor en el brazo B (P = 0,055 y 0.0000), SG (mediana) de 16 me (2 – 74). 10 meses en brazo A (2 – 55) y 17 meses (6 – 74) en brazo B. Complicaciones de grado 3 (brazo A = 20%, brazo B = 38%)	Brazo A: RTP solo a dosis diarias de 1,8 Gy, 5 fracciones por se.; total 63 Gy. Brazo B: RTP (igual que antes, total 59,4 Gy) + QTP (Paclitaxel admin. continuamente durante 3 horas, 1 h antes de la RTP, los 1 ^{rs} 12 recibieron 30mg/m2 y 60 mg/m2 a los 9 restantes, una vez por semana). Brazo A: 7 semanas. Brazo B: RTP: 7 semanas ; QTP: 6 semanas
Estudio 5# Belani, C. P. ²⁰⁰ N = 107 (Brazo A = 53, Brazo B = 54). A (1b)	CPCNP: En brazo A y B: Células escamosas (21 y 26). Adenoca. (22 y 19). Células grandes (6 y 4). Otros (7 y 7). Hubo 86 de estadio IIIB (44 y 42)	La mediana de supervivencia fue de de 14,9 me. (10 – 23,1) en brazo A frente a 20,3 me. (11,6 – 25,5) en brazo B con P = 0.28. SLE de 8,2 me. en brazo A vs 9,3 me. en brazo B con P = 0.73. la supervivencia a largo término (2 y 3 años) de 34% y 18% frente a 44% y 24% en brazos A y B. la mejor respuesta global (tasa) por brazo no fue significativamente diferente (22% vs 25%, P = .69). Recidiva en el SNC: 13% (brazo A) y 20% (brazo B). Esofagitis (16% y 25%). Neumonitis de grado 3/4 en el 11% de pacientes del brazo A	QTP inducción (carboplatino: 6 mg/ml/min (ABCCT) y paclitaxel: 225 mg/m2), aleatorización: Brazo: A: 64 Gy (2 Gy/d., 5 d. X se.). Brazo B (RHA): 57,6 Gy (3 fr/d., cada fr. de 1,8 Gy). QTP de inducción: 2 ciclos:días 1 y 22. Brazo A: 6 se. Brazo B: 12 días. Se asumió 14 meses para la mediana de supervivencia con un total de 294 pacientes con un poder del 87% y con un α del 0,5% para detectar una mejora del 50% de 14 a 21 meses en la SG.

SVCS: Síndrome Vena Cava Superior. TGR: Tasa General de Respuesta. SG: Supervivencia General. SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad. RC: Respuesta Completa. RP: Respuesta Parcial. HR: Hazard Ratio. ABCCT: Área Bajo la Curva Concentración Tiempo. RHA: RTP Hiperfraccionada Acelerada.

Tabla 12

Estudio nº calidad	Tipo de tumor	Resultados del tratamiento	Intervenciones
Estudio 6 # Berghmans, T. ¹⁸⁶ . N = 49 (A = 21, B = 28) - A (1b)	Adenoca. A: 43%, B: 43%. Ca. de células escamosas. A: 33%, B: 29%. Ca. de células grandes. A: 14%, B: 7%. Otros. A: 10%, B: 21%. IIB: A: 1 (5%). IIIA: A: 4 (10%), B: 9 (32%). IIIB: A: 16 (76%), B: 19 (68%)	TMS: 19 meses. 32% pacientes vivos a los 3 años. Brazo A: 17 meses (9,3 – 24,6). Brazo B: 23,9 mese (13,5 – 34,5). P = 0.19. Tasa de Respuesta Objetiva: A: 57% (36 – 78); B: 79% (64 – 94), P = 0.13. Tiempo mediano hasta la progresión: A: 7,3 meses (5 – 9,6); B: 13,3 meses (8,7 – 17,7), P = 0.24. Complicaciones: Brazo A: 5%, 20%, 15%, 55% y 20% y brazo B: 4%, 4%, 7%, 21% y 11% para estomatitis, infección, esofagitis, leucopenia y trombopenia respectivamente. 1 muerte en Brazo A y 2 en el B.	Brazo A: Q RTP inicial (66 Gy) + 2 ciclos de QT (empezando el día 50). QTP = P+VR+Ge. Brazo B: 2 ciclos de QTP de inducción + Q RTP (empezando el día 43). RTP = 5 fr. X se, 6 se y 3 días. QTP en días 1 y 22. QTP de inducción = 2 ciclos de 3 semanas, total 42 días. El tamaño de la muestra se basó en esperar una supervivencia de 2 años del 20% en el brazo A. Parecía razonable esperar un aumento hasta el 35% en el brazo B. se necesitaba 123 pacientes en cada brazo para observar 178 sucesos.
Estudio 7# Blackstock, A W. ¹⁷¹ . N = 101, (A = 50, B = 51) - A (1b)	CPCP: Enfermedad local o regional y clasificada como estadio limitado (criterios VALCSG), es decir tumor confinado al hemitórax de origen, al mediastino y ganglios supraclaviculares	La mediana de la SG fue de 14 y 15 meses para los brazos A y B respectivamente. Tasas de 2 años y 5 años de SG para pacientes en el brazo A fueron de 36% y 18%, vs 31% y 17% en el brazo B. La radiación dada de forma interrumpida con fr. de 2,5 Gy (brazo B) no redujo el nº de recidivas pulmonares ipsilaterales. En brazo A, 30 pacientes con respuesta completa y 10 respuesta parcial. RG del 88% (69 -91). Brazo B: 26 y 17 respectivamente con una RG del 84% (74 – 94). P = 0.57. toxicidad no hematológica (grado 3/4) en > 10% y hematológica de grado 3/4 fue común.	QTP: 2 ciclos de 3 días en la semana 1. y un ciclo de 1 día (semana 1) en el ciclo 3. RTP: Brazo A: 2 ciclos de 3 y 2 se. de 5 fr. Brazo B: ciclo 1 (5 fr en la se. 2 y 3 fr en la se. 3), ciclo 2 (5 fr en la se. 2 y 3 fr en la se. 3), ciclo 3 (4 fr en la se. 2). RTP: A: 50 Gy en 25 fr, brazo B: 50 Gy en 20 fr. La QTP se repitió cada 21 días, hasta un máximo de 6 veces. C+E y luego CF + VC + DO. Con 110 pacientes tuvimos un poder estadístico del 70% para detectar una diferencia del 15% en la tasa de supervivencia a los 2 años y en la tasa de RC. CF: Ciclofosfamida, VC: Vincristina, DO: Doxorubicina
Estudio 8# Jeremic, B. ¹⁶⁹ . N = 103 (A = 52, B = 51) - A (1b)	CPCP: Enfermedad local o regional clasificada como estadio limitado, es decir tumor confinado al hemitórax de origen, un pulmón, el mediastino más gls. supra - claviculares ipsilaterales	SLRL (Supervivencia libre de recurrencia local): 52 meses y las tasas de SLRL a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue de 84%, 78%, 64%, 55% y 48% respectivamente. La SLRL era mejor en pacientes tratados con corto IFI (p = 0.0105) y pacientes tratados con precoz y concurrente RT/CE y PE con P = 0.0064. En el análisis multivariado el grupo IFI pierde significación. . . En cuanto a la toxicidad aguda de alto grado (≥ 4), no hubo diferencias entre los 2 grupos IFI. IFI; Intervalo interfacción (de RTP).	A: RHA y concurrente QTP (C y E) seguidos de 4 ciclos de P y E. Los 4 ciclos separados 3 se. B: 2 ciclos de P y E (se. 1 y 4) seguido de QTP (C y E) concurrente con RHA + 2 ciclos más de P y E. QTP (se. 11 y 14). RTP: 2 fr./d. de 1,5 Gy, 5 veces/se con un intervalo interf. de 4,5 – 6 h. tot: 54 Gy en 36 fr. en 18 d. (3, 5 se.). Se utilizaron 2 IFIs: corto y largo Como objetivo final se utilizó el control local porque se esperaba sería influenciado por el IFI. IFI corto: 4,5 – 5 h, IFI largo: 5,5 – 6 h.
Estudio 9 Kim, Y S. ²⁵⁴ . N = 95 B (2c)	CPCNP. Ca. escamoso: 55%. Adenoca.: 30%. Otros: 15%. Todos fueron IIB localmente avanzados	Supervivencias en 1 y 2 años de 64% y 22% respectivamente. SG mediana de 17 meses. SLE en 1 y 2 años de 36% y 18% respectivamente. Mediana de SLE de 9 meses. En el análisis multivariado se vio que el nivel de Hb durante el tratamiento y la dosis de radiación fueron importantes factores pronósticos de SG (p = 0.02 y p = 0.06) La TGR fue del 75%, 2 casos de RC). Hubo 101 enfermos con recurrencias (de los 135). Toxicidad hematológica > que grado 2 se observó en el 19%. Esofagitis y neumonitis de grado 3, del 4% y 2%	QTP: 40 mg/m2/se. de paclitaxel + 20 mg/m2 de cisplatino durante 8 se. consecutivas concurrente con RTP: dosis mediana de 70.2 Gy (1,8 Gy/d., 5d./se., 8 se.). RTP: 8 semanas. QTP: 8 semanas.
Estudio 10 Schild, S E. ¹⁷³ N = 261 (A = 130, B = 130) A (1b)	CPCP: Enfermedad local/regional clasificada como estadio limitado, es decir tumor confinado al hemitórax de origen, un pulmón, el mediastino y ganglios supraclaviculares ipsilaterales	Las tasas mediana de supervivencia y la supervivencia a los 2 y 5 años para los 310 pacientes fue de 20,9 meses y del 44% y del 20,4% respectivamente. No se encontró diferencias estadísticas entre los 2 brazos (P = 0.68). La tasa de metástasis (in field) a los 5 años fue del 34% en el brazo A vs 32% del brazo B, la tasa de metástasis intratorácica fue del 40% vs 36%, la tasa de metástasis distantes fue del 37% vs el 36% , la de metástasis cerebrales 9% vs el 11% respectivamente. No se encontró diferencia estadística en las tasas de progresión tumoral entre ambos brazos. Las tasas libres de progreso de enfermedad a los 2 y 5 años fue de 31,3% y 19,8% vs 30,8% y de 21% (brazos A y B) con P = 0,68. Toxicidad de grado 3 y más, más frecuente en brazo B	Brazo A: 2 ciclos de E + P + RT (una vez al día, 50,4 Gy en 28fr.). Brazo B: 2 ciclos de E + P + RT (2 veces al día, 24 Gy en 16 fr., descanso de 2,5 se. y 24 Gy en 16 fr.). Se dio ICP a todos los pacientes con RC. Se dieron 3 ciclos, reevaluación y aleatorización. Luego 2 ciclos más en cada brazo, acabando con un 6º ciclo. Los 6 ciclos de QTP duraron 3 días y estuvieron separados por 28 días. La RTP duró 38 días. 240 necesarios para detectar una mejoría del 50% en la mediana de supervivencia y detectar un aumento en la tasa de control local del 50% al 70% a los 2 años.

VALCSG: Veterans Administration Lung Cancer Study Group. SG: Supervivencia General, RC y RP: Respuesta Completa y Parcial. SLE: Spervivencia Libre de P: Cisplatino. C: Carboplatino. E: Etóposido. VR: Vinorelbina. Ge: Gemcitabina.

Tabla 13

Estudio nº calidad	Tipo de tumor	Resultados del tratamiento	Intervenciones
Estudio 11 Reinfuss, M. ^{201.} N = 149 (A = 86, B = 63) A (1b)	IIIA (32,6% y 33,3% en brazos A y B). IIIB (67,4% y 66,7% en brazos A y B). Epitelial plano (68,5% y 66,7%), glandular (31,5% y 32,1%), gigantomcelular (1,2% en brazo B)	Regresión radiológica completa o parcial (> 50%) se observó en el 67,4% y en el 67,9% en los brazos A y B. La SG fue del 25,8% y del 25% con unas SLE del 11,2% y del 11,9% en brazos A y B. El único factor pronóstico fue el grado tumoral. Los de grado IIIA tienen más oportunidades de alcanzar 2 años de supervivencia en comparación con los del grado IIIB: 44,8% vs 16,7% (SG) y 46,4% vs 14,3% (SLE) con $P < 0.02$. Regresión tumoral (a las 6 se.) completa: 13,5% y 13,1% en brazos A y B. Parcial: 53,9% y 54,8% en brazos A y B. Complicaciones serias: 2 en el brazo A (2,2%) y 18 en el brazo B (21,4%). 6,8% del brazo A y 14,35 del B necesitaron interrupción del trat. por la toxicidad. 2 del brazo A murieron por neumonitis	Brazo A: QTP neoadyuvante + RTP externa (teleRTP conformacional). Brazo B: concurrente QTP y RTP. 2 series separadas por 28 días de Cisplatino 100 mgr/m ² el día 1, navelbina 20 mg/m ² los días 1 y 8. total 44 días. El día 8 del 2º ciclo comienza la RTP en el brazo A. En el brazo B el cisplatino se administró el día 1 y 36 y la navelbina los días 1, 8 36 y 43. 1 fr. de 1,8 Gy por día, en total el GTV recibió 70.2 Gy en 39 fr.
Estudio 12 Zatloukal, P. ^{172.} N = 98 (brazo A = 47, B = 51) A (1b)	Adenoca. A: 23%, B: 30%. Ca. de células escamosas: A: 46%, B: 44%. Ca. de células grandes: A: 8%, B: 6%. Otros: A: 23%, B: 20%. IIIA: 15%, IIIB: 85%. IIIA en brazo A: 15%, en brazo B: 14%; IIIB en brazo A: 85%, en brazo B: 86%.	Supervivencia: 11 pacientes vivos en el brazo A y 5 en el brazo B (a los 3 años y 3 meses). TSM: Brazo A: 16,6 meses Brazo B: 12,2 meses $P = 0.023$; HR = 0,61 (0,39 – 0,93). Fueron > las supervivencias en el 1er, 2º y 3er años en el brazo A. TDP (en la población con IDT) de 11,9 meses en el brazo A frente a 8,5 meses en el B. ($P = 0.024$; HR = 0,62 (0,38 – 0,93), igualmente en la progresión local (13,6 vs 10,6) y en la distante (15,9 vs 11,4) con $P = 0.016$, HR de 0,51 (0,28 – 0,70) en el 1er caso. En brazo A TRG del 80% (62 – 98). En el brazo B la TGR fue del 47% (33 – 61). La leucopenia y toxicidades no hematológicas (grado 3/4) más frecuentes en brazo A ($P = 0.009$ en el 1er caso).	Brazo A: concurrente QTP y RTP. Brazo B: QTP + RTP secuencial. La QTP sólo se dio los viernes. La RTP se dio antes que la QTP los días 8, 15 (ciclo 2) y los días 1, 8 y 15 (ciclo 3). 4 ciclos de P 80 mgr/m ² el día 1, y VR (25 mg/m ² ó 12,5 g/m ² en ciclos 1 y 4 o en los ciclos 2 y 3) en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días de duración. La RTP fue de 60 Gy en 30 fr. El objetivo estadístico era la supervivencia. Se estimaba de 12 meses en el brazo B. El tamaño de la muestra se basó en esperar un HR de 0,6 con una potencia del 85%, lo que equivale a 200 enfermos durante 4 años.
Estudio 13# Belderbos, J. ^{181.} N = 142 (A = 76, B = 66) A (1b)	Estadios (%): I, A: 3, B: 1; II, A: 4, B: 5; IIIA, A: 45, B: 30; IIIB, A: 47, B: 64; Tipo histológico (%). Escamoso, A: 40, B: 40; Adenocarcinoma, A: 32, B: 24; CPCNP no específico, A: 19, B: 34; Mixto adeno-escamoso, A: 1, B: 0; Otros, A: 8, B: 3;	Una respuesta parcial o completa se obtuvo en el 69,7% (58,1 – 79,8, brazo A) y en el 60,8% (47,8 – 72,4, brazo B), $p = 0.29$. A los 39 meses de mediana de seguimiento la incidencia de progresión tumoral locoregional fue del 43% y del 46% en los brazos A y B y el desarrollo de metástasis a distancia fue similar en ambos brazos. La supervivencia mediana fue de 16,2 meses (12,8 – 22,6) vs 16,5 meses (11,3 – 24,3) en los brazos A y B. La SLE fue de 10,8 meses (6,4 – 10,9) vs 8,5 meses (6,4 – 10,9). Esofagitis aguda de grado 3 ocurrió en el 14% vs 5% y de grado 4 en el 3% vs 0% en el brazo B vs el brazo A. La toxicidad hematológica aguda fue más frecuente en el brazo A (granulocitopenia de grado 3 en el 17%, y de grado 4 en el 4%).	Brazo A (secuencial): 2 ciclos de gemcitabina y cisplatino. Brazo B (concurrente): cisplatino. En ambos brazos RT conformacional acelerada de alta dosis. Brazo A: 2 ciclos de gemcitabina (1250 mg/m ² los días 1, 8) y cisplatino (75 mg/m ² el día 2) con un intervalo de 3 semanas. Brazo B: cisplatino diario de baja dosis: 6 mg/m ² , 1 – 2 horas antes de cada fracción. RTP en ambos brazos: 66 Gy en 24 fr. Asumiendo una SG al año en el grupo control del 45%, 189 muertes por brazo (total 378) se calcularon para detectar un incremento absoluto del 10% en la supervivencia al año.
Estudio 14 Komaki, R. ^{191.} N = 137 (A = 69, B = 68) A (1b)	Estadio: II: brazo A: 1%, brazo B: 1%. IIIA: brazo A: 35%, brazo B: 33%. IIIB: brazo A: 64%, brazo B: 66%. Tipo histológico: Escamoso: A: 43%, B: 40%; adenocarcinoma: A: 30%, B: 35%; de células grandes: A: 16%, B: 10%; mixto: A: 1%; B: 1%; Otros: A: 7%; B: 11%.	TGR: brazo A = 73%; brazo B = 71%. La progresión tumoral (in field) fue diferente comparando ambos brazos ($P = 0.042$). Al año el 32% del brazo A vs el 20% del B ($P = 0.009$). no hubo diferencias en cuanto a las metástasis distantes. La SG a los 5 años fue del 13% en el brazo A vs el 16% en el brazo B. la mediana de supervivencia fue en ambos brazos de 16,4 meses vs 15,5 meses ($P = 0.39$). Influyeron los factores de grado, toxicidad pulmonar y tratamiento cumplido s/ protocolo ($P = 0.057$, $P = 0.0005$). la SLE fue casi equivalente en ambos brazos ($P = 0.5$). Los enfermos con recidiva (in field) fueron del 33% en brazo A vs 19% en el B. el 18% en brazo A y el 50% en el B no tuvieron progresión en el 1º o en el tórax ($P = 0.017$), sin progresión a la muerte (30% en A y 54% en B) con $P = 0,01$. 62% de los pacientes del brazo A tuvieron toxicidad aguda de grado 4 hematológica, superior al brazo B (33%) con $P = 0.031$.	Brazo A: QTP de inducción (vinblastina + cisplatino) + concurrente QRTP (cisplatino y 63 Gy) Brazo B: concurrente QTP (cisplatino y E) y RHA (69,6 Gy). Brazo A: 7 semanas + 7 semanas = 14 semanas (98 días). Brazo B: 6 semanas (la QTP consistió en cisplatino 50 mg/m ² los días 1 y 8 más VP-16 (E) oral 50 mg 2 veces al día, 10 días, sólo en los días de RTPT repetido el día 29. Se planificó una muestra de 164 enfermos para detectar un 13% de incremento en la supervivencia a los 6 meses en relación con la terapia estándar (60 Gy en 6 semanas) con una cola.

TSM: Tiempo de Supervivencia Mediana. HR: Hazard Ratio. TDP: Tiempo de Progresión. IDT: Intención de Tratar. SG: Supervivencia Global. SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad. TGR: Tasa Global de Respuesta. P: Cisplatino. VR: Vinorelbina. E: Etopósido.

Tabla 14

Estudio nº calidad	Tipo de tumor	Resultados del tratamiento	Intervenciones
Estudio nº 15 Kim, T. Y. 175. 2002 N = 89 (A = 46, B = 43) A (1b)	CPCNP Escamoso: A: 38, B: 28. Adenoca: A: 5, B: 11. Otros: A: 3, B: 4. IIIA: A: 16, B: 14. IIIB:A: 30, B: 29	Tasa de Respuesta: A: 70%, B: 65% Tasa de Supervivencia Media (TSM): A: 8,5 me., B: 13,8 me. TSM (no escamosos): A: 3,6 me., B: 14 me. (P = 0.027). TSM (IIIB): A: 7,2 me., B: 11,7 me. (P = 0.045). TSM (alto riesgo = no escamoso ó IIIB): A: 8 me., B: 11,6 me. (P = 0.046). 16 pacientes en B (16/25, 64%) y 15 en A (55,6%) tuvieron metástasis o progreso patológico. 9 enfermos en B (36%) y 12 en A (44,4%) tuvieron metástasis. Toxicidades de grado 3 o más (hematológicas) fueron del 2.6%	A: RTP (60 – 65 Gy en fracciones de 1,8 – 2 Gy X 5 X se.) B: QTP de inducción (PEV, 3 ciclos separados x 3 se.) + RTP. P: Cisplatino, E: Etopósido, V: Vinblastina.
Estudio nº 16# Perry, M. C. 183. 2007 N = 37 (A = 18, B = 19) A (1b)	CPCNP IIIA completamente resecaados con alto riesgo de metástasis o progreso locoregional	SLE (Mediana): A: 16,8 meses. B: 33,7 meses. Tasa de supervivencia al año: A: 72%. B: 74%. No diferencia estadística entre brazos. Durante la QTP hubo toxicidad de grado 4 en el 30%.	4 ciclos de PA (paclitaxel, 200 mg/m2) + Carboplatino (ABCCT de 6) , 4 – 8 semanas después de la cirugía (días 1, 22, 43 y 64). Después de 2 – 4 semanas aleatorización: A: observación B: RT (5000 cGy en 25 fr (de 2 Gy) en 5 semanas). ABCCT: área bajo la curva de concentración-tiempo
Estudio nº 17 Dasgupta, A. 179. 2006 N = 103 (A = 32 , B= 35; C= 36) - A (1b)	CPCNP. Escamoso: 56%, 63% y 50% en brazos A, B y C respectivamente. Adenoca.: 34,5%, 31% y 33% en los mismos brazos. De células grandes: 9,5%, 3% y 14% respectivamente. IIIA: 75% en A, 68,8% en B, 66.% en C. IIIB: 25% en A, 31,2% en B. 34% en C	Respuestas más altas en grupos B Y C que en el A (P < 0.05 y P < 0.03) La metástasis distantes bajaron de 62,5% (A) a 48,6% (B) y a 44,4% (C). TDP tiempo de Progresión (mediano) de 16 meses, (A) a 21 meses (B y C). En 2 años de seguimiento no hubo mejora en la supervivencia. Entre los grupos B y C (P < 0.52) no fue significativa la diferencia entre las SG. 54,5% en el grupo A, 57% en el Grupo B, y 66,6% en el grupo C sobrevivieron más de 2 años pero no fueron estadísticamente significativas las diferencias entre los 3 brazos. Toxicidades agudas más frecuentes en B y C, pero manejables. 11% de los pacientes en el Grupo B y 17% en el C tuvieron que interrumpir el tratamiento por toxicidad aguda	A: RTP sola (6500 cGy, en 30 fr). B: QTP neoadyuvante (P (80 mg/m2) y E(100 mg/m2)), 3 ciclos, separados por 3 se.) + RTP (6000 cGy, 30 fr), luego 3 ciclos más de PE (de igual régimen) C: RTP (5000 cGy, 25 fr) concurrente con QTP (P (20 mg/m2) y E (75 mg/m2), los días 1 y 5, y los días 22-26, 2 ciclos, separados por 2 se y 3 días) + 2 ciclos más de PE separados por 3 se. (de igual régimen). P: Cisplatino. E: Etopósido.
Estudio nº 18 Yuan, S. 180. 2007 N= 200 (A = 100, B = 100) A (1b) ?	CPCNP Adenoca.: A: 49, B: 54 Escamoso: A: 44, B: 42 Células grandes: A: 7, B: 4 IIIA: A: 61, B: 63 IIIB: A: 39, B: 37	TGR: A: 90%. B: 79% (P = 0.032) Tasa de control local a los 5 YY: A: 51%. B: 36%. (P= 0.032) Menos neumonitis en A: 17%, que en B: 29% (P = 0.044) Tasas de supervivencia a los 1, 2, 5 años: A: 69.9%, 39.4%, y 25.1%. B: 60.4%, 25.6%, y 18.3% (P = 0.048 en los 2 años). Esofagitis en más del 50% (grado 1 o 2). 2 a 5% de complicaciones grado 3 o 4. neumonitis de grado 3 en el 1% de los pacientes en el brazo A vs 3% en el B en relación con la dosis de Gy administrada al resto del pulmón (V20).	Concurrente QTP (4 – 6 ciclos de Cisplatino) y (después del 2º ciclo) RTP (de 3D, conformacional), 1 fr de 1,8 - 2 Gy/d. A: IFI (68 – 74 Gy) ó B: ENI (60 – 64 Gy). IFI = Involved Field Irradition. ENI = Elective Nodal Irradiation

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad. TGR: Tasa General de Respuesta. me: meses. se: semanas. d: días.

Tabla 15

Estudio nº, calidad	Tipo de tumor	Resultados del tratamiento	Intervenciones
Estudio nº 19 Sagawa, M. 197. 2000 N = 94 (A = 47 ; B = 47) - A (1b)	Escamoso: A: 14, B: 16. Adenoca.; A: 25, B: 25. Grandes células: A: 8, B: 6. I: A: 10, B: 10 II: A: 15, N: 14. IIIA: A: 22, B: 23	Cumplimiento: 79% en A. 85% en B. Supervivencia a los 5 años: A: 41%. B: 51% SLE a los 5 años: A: 46%. B: 44%. No hubo diferencias estadísticas entre los 2 grupos. No hubo diferencias de supervivencia entre los 2 grupos respecto a cualquier subgrupo de pacientes	4 se. después de la cirugía A: QTP: en caso N0: CDDP (80 mg/m2, días 1 y 29) + VDS (3 mg/m2, d: 1, 8, 29 y 36) + Tegafur (600 mg/d, d: 1-50) + OK 432 (1-5 U/body, 1-2 por se./7 se.) o (en caso escamoso y N1, N2): QRTP (40-50 Gy irradiación mediastínica + CDDP (60 mg/m2) + OK 432, éstos 2 últimos administrados de la misma forma). CDDP = Cisplatino B: Inmunoter = Tegafur + OK 432 administrados de la misma forma.
Estudio nº 20 Feng, Q. F. 177. 2000 N = 296 (A = 162; B = 134) A (1b)	CPCNP. Escamoso: A: 54,9%, B: 56,7% 16. Adenoca.; A: 39,5%, B: 35,8%. Otros: A: 5,6%, B: 7,5%. II: A: 50,6%, B: 38,8% IIIA: A: 45,7%, N: 58,2%. IIIB: A: 3,7%, B: 3%	SG a los 3 y 5 años: A: 50,2% y 40,5%. B: 51,9% y 42,9%, P = 0.56. SLE a los 3 y 5 años: A:44,4% +4,3% y 38,2% +- 4,5%. B: 50,7% +- 4,7% y 42,9% +- 5,2%. P = 0.28. En los pacientes con tumores N1 y T3-T4 había tendencia hacia la mejora de la supervivencia en el brazo B (especialmente en pacientes con T3-4N1M0). Estos pacientes demostraron un 20% de mejora en SG (P = 0.092) y más de un 20% de SLE (P = 0.057). La RTP postoperatoria bajó la recurrencia local pero no disminuyó las metástasis, por lo que no mejoró la Supervivencia. 3 pacientes con neumonitis leve o moderada. No hubo más complicaciones graves.	Enfermos N1 y N2, tras 3-4 semanas de cirugía radical A: Cirugía sola B: Cirugía + RTP (3-4 se. tras cirugía, 6000 cGy/30 fr/6 se.) N1: A:118, B: 73 = N1 N2 : A: 44, B: 61 = N2
Estudio nº 21 Isakovic – Vidovic, S. 198. 2002. N = 137 (A = 70, B = 67) A (1b)	CPCNP. T1 - 4, N0 - 3, M0. IIIA y IIIB. La mayoría eran de estadio IIIA. Más del 50% eran de tipo histológico escamoso de grado 1.	No hubo diferencias estadísticas significativas entre los 2 brazos en la TR (tasa de respuesta): A: 62,8%. B: 53,7% con P = 0.233. La supervivencia a los 2 años fue según los brazos: A: 33%. B: 27%, con P > 0.05. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 brazos con respecto a en recidivas locales o sistémicas, en ambas (locales y sistémicas) y tampoco en la cifra de recidivas total. La probabilidad acumulada de supervivencia a los 2 años en el brazo B fue del 27% y del 33% en el A. La esofagitis más frecuente en brazo A (P = 0.004) y la toxicidad hematológica fue más frecuentes en el brazo B. En ese mismo brazo más del 30% tuvo nefrotoxicidad (de grado 1 ó 2).	A: RTP (60 Gy en 30 fr., 2 Gy x fr., 5 fr. por semana, en 6 semanas) B: RTP (dosis tumoral inicial de 30 Gy en 10 fr., 3 Gy por fr., 5 fr. por semana, en 2 semanas) concurrente con Carboplatino como radiosensibilizador (20 mg/m2) dado justo antes de la RTP, después de 2 semanas de descanso, una dosis adicional de 25 Gy en 10 fr. de 2,5 Gy en 2 semanas, con Carboplatino (igual que antes). Total dosis tumoral 55 Gy en 20 fr. en 6 semanas + 600 mg de Carboplatino.
Estudio nº 22 Vokes, E. E. 204. 2007 N = 331 (A = 161, B = 170) A (1b)	CPCNP. IIIA: A: 48, B: 49. IIIB: A: 46, B: 48.	Las diferencias en SG no fueron estadísticamente significativas (P = 0.3) con una mediana de SG en A de 12 me. (10 - 16), vs 14 me. (11 - 16) en B. Supervivencia a los 2 años del 29% (22 - 35) y 31% (25 - 38) en A y B. SLE no diferentes significativamente en ambos brazos (P = 0.2). Metástasis: 86 y 84 en brazos A y B. La edad, el peso y el SF fueron predictivos del resultado. Neutropenia grado 3 - 4 en brazo B during QTP de inducción (18% y 20%). No hubo diferencias en gravedad o incidencia respecto a la esofagitis (grado 3 y 4) y a la disnea (grado 3 y 4) en ambos brazos.	A: QRTP concurrente con Carboplatino y (ABCCT de 2) y Paclitaxel (50 mg/m2), dados semanalmente al unísono con 66 Gy de RTPT B: 2 ciclos de Carboplatino (ABCCT de 6) y Paclitaxel (200 mg/m2) cada 21 días seguidos por el régimen A. ABCCT: área bajo la curva de concentración-tiempo

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad. SG: Supervivencia General. SF: Status Funcional.

Tabla 16

Estudio nº , calidad	Tipo de tumor	Resultados del tratamiento	Intervenciones
Estudio nº 23 Fournel, P. ¹⁷⁰ , 2005. N = 201 (A = 101, B = 100) A (1b)	CPCNP IIIA: A: 18, B: 33 IIIB: A: 81, B: 67 Escamoso: A: 56, B: 60. Adenoca.: A: 30, B: 23. Células grandes: A: 15, B: 17	SG (mediana) = 14,5 me. en A y 16,3 me. en B con P = 0.24. Tasas de supervivencia a los 2, 3 y 4 años mejores en brazo B (39%, 25% y 21%) vs 26%, 19% y 14% con P = 0.24. Respuestas en brazo A: 54%, respuestas en el brazo B: 49%, respectivamente 41% vs 32%, todos con intención de tratar (no significativo, P = 0.56). no hubo diferencias entre ambos brazos en recidivas o metástasis. Toxicidad esofágica más abundante en el brazo B (32% vs 3%). 6 muertes tóxicas en el brazo A y 10 en el B. Hay que tener en cuenta que la P se dio los días 1, 29 y 57; la V los días 1 a 78; los 2 ciclos de Py E los días 1 a 5 y 29 a 33 y la consolidación con P los días 78 y 106, y la V los días 78 a 127	A: secuencial: QTP de inducción (P: 120 mg/m ² y V: 30 mg/m ² se.) + RTPT (66 Gy en 33 fr. (2 Gy X fr., 5 fr. X se. en 7 se.)). B: concurrente: la misma RTP empezó el día 1 con 2 ciclos concurrentes de P: 20 mg/m ² y E: 50 mg/m ² + terapia de consolidación con P: 80 mg/m ² y V: 30 mg/m ² /se.
Estudio nº 24 Sharma, S. ¹⁷⁴ , 2003 N = 460 (A = 232; B = 228) - A (1b)	CPCNP. IIIA y IIIB Escamoso: 76% Adenoca. 15% Grandes Células: 9%	228 eval. tras QTP: 13 (5,7%) = RC. 103 (43,2%) = RP. 48 (21%) sin cambio. 74 (31,1%) = EP. Entonces, éstos, pasan a irradiación torácica bien tolerada. Al terminar la RTP, 16,2% del grupo B y 6% del grupo A tuvieron RC. No cambios en 10,1% en B, y 15,5% en A. Respectivas tasas para EP fueron de 27,6% (B) y 42% (A). Duración Media de la respuesta: meses 13,1 (B), 6,2 (A), rango (6-39) (3-34). SG a los 2 años del 20% en B y del 7,4% en A. Las reacciones adversas comparables en A y B. las excepciones fueron las toxicidades hematológicas (de grado 3) y las gastrointestinales que fueron más frecuentes en el brazo B, Las reacciones 3 y 4 fueron muy elevadas (80% de anemia y 57% de neutropenia)	A: RTP sola (60 Gy, 30 fr de 2 Gy, 5 veces por semana) B: QTP neoadyuvante (3 ciclos de cisplatino (50 mg/m ²), ifofosfamida con Mesna (2g/m ²) y mitomicina C (6 mg/m ²) a intervalos de 21 días) + RTP de igual modo
Estudio nº 25# Atagi, S. ²⁰² , 2005. N = 46 (A = 23, B = 23) - A (1b)	CPCNP, pacientes ≥ 71 años de edad. IIIA: A: 11, B: 12. IIIB: A: 12, B: 11 Adenoca.: A: 6, B: 11. Escamoso: A: 16, B: 11. Grandes Células: A: 1, B: 1.	La mediana del tiempo de supervivencia fue de 428 días (212 – 680 d) en A vs 554 días (331 - inestimable) en B. No hubo respuestas completas. Respuesta Parcial 12 (52,2) 11 (47,8) en brazos A y B. Enfermedad estable 6 (26,1) 7 (30,4) respectivamente, Progresión: 4 (17,4) 4 (17,4). No evaluables: 1 (4,4) 1 (4,4). Respuesta Objetiva: 52,2% y 47,8% respectivamente. Debido a que se terminó prematuramente el estudio no se pudieron sacar conclusiones. 26% de los pacientes en el brazo B tuvieron toxicidad de grado 4 hematológica. Neumonitis tardía de grado 3 y 4 en 6 enfermos (13%), 4 murieron (8,7%).	A: RTP sola (60 Gy, 30 fr en 6 semanas) B: QRTP, La misma RTP y concurrente QTP (Carboplatino: 30 mg/m ² por fr., las 1 ^{as} 20 fr)
Estudio nº 26 Stinchcombe, T. E. ²⁰⁵ , 2009 N = 331 (mal pronóstico: 165, mejor pronóstico: 166) A (1b)	Los factores predictivos de SG disminuida = pérdida de peso >=5%, edad >=70, SF = 1, Hb < 13 g/dl (P < 0.05). Los pacientes se clasificaron como ≥ 2 factores de mal pronóstico y ≤ 1 factor. CPCNP: IIIA: 51%. IIIB: 49%	SG (Mediana) de 9 me (8 – 11) y 18 me. (16 – 24) respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos brazos en pacientes con ≥ 2 factores. (HR = 0,86, (0,63 – 1,17) p = 0,34. ó en los de ≤ 1 factor, (HR = 0,97 (0,70 – 1,35) P = 0,87). El HR del grupo 1 vs el 2 fue de 1,88 (1,49 – 2,37) P < 0,0001. 41% y 16% de efectos tóxicos de grado 3 y 4 en pacientes de mal pronóstico vs 35% y 16% en los de buen pronóstico. 20% vs 13% (grado 4 no hematológicos) respectivamente. HR: Hazard Ratio	A: QTP con PA (50 mg/m ²) y C (ABC = 2, semanalmente x 7 se. concurrente con RTPT. B: inducción QTP (2 ciclos) con C (ABC = 6) y PA (200mg/m ² ca/ 21 d) + idéntica QRTP emp. el día 43. ABC: Área Bajo la Curva, C: Carboplatino

SF: Status funcional. Hb: Hemoglobina. SG: Supervivencia General. RC: Respuesta Completa. RP: Respuesta Parcial. EP: Enfermedad Progresiva. P: cisplatino. E: Etopósido. PA: paclitaxel. V: vinorelbina

4.3. SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS (ANÁLISIS CUANTITATIVO)

Una evaluación de los sumarios tabulares ayuda en la planificación de la síntesis cuantitativa, señalando las comparaciones que pueden ser hechas, los resultados que pueden ser combinados (metánesis) y las características del estudio que deberían ser tenidas en cuenta..

Primero, se debe determinar si la síntesis cuantitativa es factible y si es así, si sería apropiado el realizarla. El MA no es posible si los datos necesarios para realizatlo no pueden ser obtenidos y puede no ser apropiado cuando los datos están dispersos o cuando los estudios son demasiado heterógeneos como para ser combinados.

La heterogeneidad puede surgir cuando la población en los diferentes estudios tienen diferentes características o cuando las intervenciones son variables o cuando estudios de diferente diseño y calidad se incluyen en la Revisión. Cuando existe una heterogeneidad sustancial, la síntesis no cuantitativa puede explorar informalmente cómo las diferencias en las características de los estudios afectan a sus resultados.

Una vez que se establece que un MA es posible y apropiado, los revisores deben efectuar 3 elecciones antes de comenzar. Primero, ¿Qué comparaciones se deben hacer?, segundo, ¿Cuáles medidas de resultados deberían utilizarse en la síntesis? Tercero, ¿Cuál medida de efecto (una medida de asociación que cuantifica el efecto de la intervención) debería utilizarse para describir la efectividad?

Las comparaciones y las medidas de resultados deben estar relacionadas directamente con las preguntas que se han formulado ern los objetivos de la RS y las principales comparaciones deberían haberse especificado. Puede ser necesario modificar/borrar algunas comparaciones y resultados, y/o añadir nuevas a la luz de la Síntesis Descriptiva.

Síntesis de Datos de los estudios de Efectividad (síntesis de estudios con diseño aleatorio y controlado). En primer lugar, como se ha dicho, hemos de escoger las medidas del efecto. Hay 4 cuestiones de importancia al seleccionar una medida de efecto: ¿Qué tipo de datos son las medidas de resultados?, ¿Es la medida interpretable para aquellos que utilizarán la RS?, ¿Es probable que la medida sea consistente a lo largo de los estudios y transferible?, ¿Tiene la medida las propiedades matemáticas requeridas para suministrar una respuesta válida?

Hay 3 tipos de datos comúnmente en las RS: 1/ *datos dicotómicos o binarios* son cuando cada individuo debe estar en uno de 2 estados posibles, tales como muerto o vivo. Tales datos pueden ser sumariados utilizando *Odds Ratios*, *Cocientes de Riesgos* o *Diferencias de Riesgos*. 2/ *Los datos continuos* son resultados que se sumarizan como medias, emergiendo a través de medidas o de la utilización de escalas de evaluación, y se sumarizan en las RS como *diferencias de medias* o *diferencias de medias estandarizadas* (Tamaño del Efecto o Effect Size). 3/ *Datos de Supervivencia* o *de Tiempo hasta el Suceso* se encuentran comúnmente en terapias de cáncer y en algunos otros campos, donde el resultado de mayor interés es el tiempo que transcurre hasta que acaece un suceso. Se sumariza usualmente utilizando *Cocientes de Peligro (Hazard)*.

Algunas medidas de resultados no encajan en esta clasificación, por ejemplo, algunos resultados pueden ser escalas ordinales cortas, tales como escalas de dolor (ninguno, moderado o grave), o son contajes de sucesos, tal como el número de

ataques de asma por mes; frecuentemente *estas medidas son dicotomizadas y se tratan como datos binarios*.

Una medida del efecto de una intervención se genera comparando resultados en el grupo de intervención con aquellos en el grupo control. El objetivo es determinar la extensión en la que los resultados son mejores o peores en el grupo de intervención comparados con los del grupo control. Dependiendo de la escala de medida del resultado, *una medida de efecto puede ser generada como un cambio en la tasa en que ocurre un suceso, o como un cambio en una escala continua. Para datos de sucesos, esta comparación puede ser generada en términos de diferencias relativas (odds ratios y riesgo relativo) o absolutas (reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar) entre los grupos. Para datos continuos las medidas del efecto se basan en diferencias de medias, o diferencias de medias estandarizadas (d-estadísticas, z-puntuaciones o tamaños del efecto)*.

Por lo tanto las medidas de los efectos de las intervenciones (efecto del tratamiento, estimación del efecto) que son las relaciones observadas entre una intervención y un resultado se pueden resumir así:

Valor p (significación estadística): La probabilidad de que el resultado observado en el estudio pueda haber ocurrido por casualidad. Un valor p de menos del 5% (es decir, $p < 0,05$) se considera generalmente como estadísticamente significativo.

Medidas de efecto para datos binarios:

- *Desigualdad (Odds):* El cociente del número de sujetos en un grupo con un suceso respecto al número de sujetos sin el suceso. Si en 100 sujetos, 20 tienen el suceso y 80 no, $20/80 = 2/8 = 1/4 = 0,25$ es el Odds.
- *Riesgo (proporción, probabilidad de tasa):* La proporción de participantes en un grupo, que se ha observado que han tenido un suceso. Así, si de 100 pacientes, 20 han tenido el suceso, el riesgo (tasa del suceso) sería de $20/100 = 0,20$.
- *Cociente de desigualdades (Odds Ratio):* es el cociente de la desigualdad de un suceso en el grupo experimental (intervención) respecto a la desigualdad de un suceso en el grupo control. Un OR de uno indica que no hay diferencia entre los grupos que se comparan. Para resultados indeseables un OR de menos de uno indica que la intervención fue efectiva en reducir el riesgo de tal resultado.
- *Riesgo Relativo (cociente de riesgos, cociente de tasas):* el cociente del riesgo en la intervención a el riesgo en el grupo de control. Un RR de uno indica que no hay diferencia entre los grupos que se comparan. Para los resultados indeseables, un RR que es menor de uno, indica que la intervención fue efectiva en reducir el riesgo de tal resultado (en nuestro MA no fue el caso, ya que con la excepción de las recidivas, los resultados son deseables (Tasa General de Respuestas (TGR), Supervivencia, (SG))).
- *Reducción absoluta del riesgo (ARR o diferencia de riesgos, diferencia de tasas):* Es la diferencia absoluta en la tasa de sucesos entre los 2 grupos que se comparan. Una diferencia de riesgos de 0, indica que no hay diferencia entre los grupos que se comparan. Para resultados indeseables una diferencia de riesgos que es menor que 0, indica que la intervención fue efectiva en reducir el riesgo de tal resultado.

- *Número necesario a tratar (NNT)*: Es el número de pacientes que necesitan ser tratados para prevenir un resultado indeseado. Es el inverso del ARR.

Medidas de efecto para datos continuos:

- *Diferencia de las Medias*: Es la diferencia de las medias de 2 grupos.
- *Diferencia Ponderada de las Medias*: Es cuando los estudios han medido los resultados en la misma escala (por ejemplo la altura). El peso dado a la diferencia de la media en cada estudio es usualmente la inversa de la varianza.
- *Diferencia Estandarizada de las Medias*: Es cuando los estudios han medido el resultado utilizando diferentes escalas (por ejemplo el dolor puede ser medido de varias formas), entonces la diferencia de la media puede ser dividida por una estimación de la desviación estándar intra-grupo para producir así un valor estandarizado sin unidades.

Medida de efecto para datos de supervivencia:

Cociente de Peligro (Hazard): Es un sumario de la diferencia entre 2 curvas de supervivencia. Representa la reducción global en el riesgo de muerte en el grupo tratado comparado con el grupo control durante el período de seguimiento de los pacientes.

Los estudios individuales, a causa del pequeño número de sujetos analizados, pueden no ser capaces de estimar los efectos con precisión. Combinando los datos de esos estudios, un MA adquiere el poder estadístico para aumentar la precisión del efecto estimado. Aunque la significación estadística es un prerequisite para la confianza en la precisión de los resultados, no es una medida de la magnitud del efecto.

Mientras que a pequeñas tasas de la línea basal (< 10%) el valor numérico de la OR es similar al Riesgo Relativo (RR), en cambio, si todas las OR son malinterpretadas como RR, el valor de las intervenciones se exagerará, especialmente a más altas tasas de la línea basal, donde los OR son siempre más extremos que los RR. Al contrario que los Cocientes de Riesgos y las Diferencias de Riesgos, los OR no tienen limitaciones inherentes de rango asociadas con altas tasas de línea basal.

Los efectos del tratamiento se describen como consistentes si son relativamente constantes a lo largo de los diferentes ensayos. Es importante considerar que si hay variaciones en la línea basal de las tasas de sucesos entre los ensayos, las medidas relativas de efectos (la OR y el Cociente de Riesgos) han mostrado que probablemente son más consistentes que las medidas absolutas de efecto (la Diferencia de Riesgos). Nosotros vamos a utilizar en este MA fundamentalmente el cociente de riesgos o RR. Una aproximación aceptable sería utilizar una estadística sumaria relativa en el MA, pero, sin embargo, expresar los beneficios predichos del tratamiento a lo largo de un rango de tasas de sucesos en la línea basal, bien utilizando la Diferencia de Riesgos (la multiplicación por 100 da el número de sucesos salvados por 100 tratados), o el número necesario a tratar (o NNT, éste último valor cuanto más bajo es más confianza nos da en el tratamiento y viceversa).

Para los datos que estén en una escala continua, combinar la media de los efectos del tratamiento (Diferencia Ponderada de las Medias) es correcto cuando todas las medidas son comparables y están en la misma escala. En otras ocasiones es necesario transformar la media del efecto de cada estudio a un valor estandarizado antes de

que puedan ser agregados. La aproximación más común es dividir la diferencia de las medias por la desviación estándar de cada estudio, expresando así el efecto del tratamiento relativo a la variación natural expresada en la misma escala. Estos valores estandarizados (Diferencias Estandarizadas de las Medias) se conocen como d-estadísticas o tamaños del efecto. Su utilización debería ser cuestionada cuando pueda haber otras razones de que la variabilidad observada de los resultados dentro de cada estudio pueda no ser constante.

Una cuestión preocupante en el MA de datos continuos es la importancia de la desviación. Muchas medidas biomédicas, especialmente concentraciones, tienen distribuciones positivamente desviadas de forma importante. Los métodos de MA no serán adversamente afectados por un grado leve de desviación, pero puede conducir a errores en los resultados cuando la desviación es más importante. En tales situaciones, si hay datos log-transformados (medias geométricas) deberían ser utilizados en el análisis.

En el caso del MA utilizado en esta Revisión, se indagó en primer lugar si existían dos o más estudios comparables. Dicha comparabilidad se evaluó tras revisar la población diana, las intervenciones realizadas, y los resultados. Hemos utilizado el Review Manager versión 5,0331, 332 para sintetizar los datos.

Métodos de Metáanálisis.

El estimador agregado del efecto representa normalmente un promedio ponderado de todos los estudios incluidos en el MA. Los pesos asignados a los resultados individuales están usualmente en proporción inversa a su varianza, un método que da más peso a los estudios grandes. Es también posible ponderar los estudios en relación a otros factores como la calidad de los estudios,

La agregación de los resultados en un MA puede hacerse utilizando un modelo estadístico de *efectos fijos* o un modelo de *efectos aleatorios*. En el primer caso se estima los efectos del tratamiento como si hubiera un solo valor verdadero bajo todos los resultados de los estudios. Un modelo de efectos aleatorios, por otro lado, asume que no existe un único valor de efectividad subyacente, sino una distribución de valores que depende de conocidas y no conocidas características del estudio.

En este caso las diferencias entre los resultados del estudio se consideran que emergen de la variación inter-estudios y del azar. El método de efectos fijos simplemente estima el efecto promedio del tratamiento y su intervalo de confianza (IC), pero el modelo de efectos aleatorios estima un efecto medio del tratamiento, su IC asociado, y la varianza observada de los efectos del tratamiento entre los estudios (asumiendo que tiene una distribución normal). Se puede ver el modelo de efectos fijos como un caso especial del modelo de efectos aleatorios donde la variación inter-estudios es 0.

El modelo de efectos aleatorios pondera los estudios pequeños proporcionalmente más que el modelo de efectos fijos, lo cual, en algunos casos, puede conducir a diferentes estimaciones entre un método y otro. Ello puede exagerar el sesgo de publicación y de poca calidad de los estudios. El modelo aleatorio, si hay heterogeneidad entre los ensayos, produce ICs más amplios. Cuando hay heterogeneidad no explicada entre los estudios puede ser más apropiado utilizar el modelo aleatorio. Nosotros hemos utilizado los 2 modelos como se verá más adelante.

Para datos de eventos, los métodos de efectos fijos de Mantel-Haenszel y Peto que combinan ORs, son los comúnmente utilizados. El primero da resultados confiables

en la mayoría de las situaciones, y se ha extendido para permitir la combinación de RR y Diferencias de Riesgos. El Método de Peto es simple de computar y puede ser particularmente útil para el MA de datos binarios cuando la tasa de sucesos es muy baja, pero da respuestas sesgadas en algunas circunstancias, especialmente cuando los efectos del tratamiento son muy grandes, o cuando hay una falta de balance en la asignación del tratamiento dentro de los estudios individuales (sobre todo en estudios observacionales).

El modelo de Regresión Logística puede también utilizarse para combinar los resultados de los estudios cuando los tamaños de las muestras son grandes. Este método también permite explorar la influencia de las características del estudio, aunque cuando hay heterogeneidad entre los estudios se prefiere utilizar un método de Regresión de Efectos Aleatorios.

El método de la inversa de la varianza es una aproximación genérica de agregación de datos, que aunque es raramente utilizada en datos binarios, se utiliza comúnmente para agregar Diferencias de Medias y Tamaños de Efectos Estandarizados (SES). Este método puede extenderse para agregar cualquier estadística sumaria para la cual el error estándar (SE) es conocido. El método, por lo tanto, puede utilizarse para agregar estimaciones ajustadas, estimaciones corregidas para clustering y medidas repetidas, y otros sumarios derivados de métodos estadísticos más complejos.

Una aproximación alternativa, llamada análisis bayesiano, puede ser utilizada en el MA. Incorpora una distribución de probabilidad previa basada en la opinión subjetiva y en la evidencia objetiva, tal como los resultados de previas investigaciones. Utiliza el Teorema de Bayes para poner al día la distribución previa a la luz de los resultados del MA, produciendo una distribución posterior. La inferencia estadística se basa en esta distribución posterior. Esta distribución puede también actuar como la distribución previa en una nueva investigación. Los modelos bayesianos están íntimamente relacionados con el modelo de efectos aleatorios. Pero es un método controvertido por su subjetividad al generar la distribución previa.

Un concepto importante en MA es el *error sistemático (sesgo) del que ya se ha hablado*. Puede aparecer por diferencias sistemáticas en los grupos que son comparados (*sesgo de selección*), los cuidados que son suministrados al paciente, o por la exposición a otros factores aparte de la intervención de interés (*sesgo de realización o performance*), retiradas o exclusiones de sujetos que entraron en el estudio (*sesgo de desgaste (attrition)*) o cómo se evalúan los resultados (*sesgo de detección*). Los estudios de mayor calidad tienen más probabilidades de dar resultados más próximos a los “verdaderos”.

En esta RS sobre Radioterapia en cáncer de pulmón hemos de ver qué variables o datos vamos a utilizar y qué método de MA emplearemos, éste estará en relación con el grado de heterogeneidad de los estudios. Por lo tanto hemos de realizar 2 pasos:

1/ En nuestro caso, al tratarse de terapéutica contra el cáncer, *se utilizan datos binarios (como Tasa General de Respuesta (TGR) y de número de recidivas (eventos o sucesos) y de Supervivencia o de Tiempo hasta el Suceso*, aquí, como se dijo, el resultado de mayor interés es el tiempo que transcurre hasta que acaece un suceso. Se sumariza usualmente utilizando *cocientes de peligro (Hazard Ratio) que al ser una medida de efecto para datos de supervivencia se determina como un sumario de la diferencia entre 2 curvas de supervivencia*. Representa la reducción global en el

riesgo de muerte en el grupo de tratamiento comparado con el grupo de control en el período de seguimiento de los pacientes.

2/ Hemos de ver e investigar las diferencias entre los estudios. Las diferencias entre las estimaciones de los efectos en los estudios de una RS se llama *heterogeneidad*. La *homogeneidad*, por otro lado, es el grado en el cual los resultados de los estudios incluidos en una RS son similares.

Para estos efectos sirven de indicios una serie de gráficos (*Forest Plots, L'Abbé Plots*), pero se debe realizar una prueba estadística de homogeneidad. Ésta se utiliza para evaluar si la variabilidad observada en los resultados del estudio (tamaños del efecto (ES)) es compatible con lo que se esperaría que ocurriera por la casualidad. Si la prueba de homogeneidad no es significativa aún es posible que haya importantes diferencias inter-estudio ya que estas pruebas tienen un poder estadístico bajo.

Los pasos a seguir en la investigación de la heterogeneidad de los resultados podrían ser: Exploración gráfica (Forest Plot, L'Abbé Plot). Prueba estadística de homogeneidad de tablas de 2X2 ó Chi cuadrado. Estadística I2. Análisis estratificado (de subconjuntos analizados a su vez). Modelos de Regresión Estadística (Metaregresión).

Si hay heterogeneidad, las diferencias en las características de los estudios u otros factores, deberían investigarse como posible explicación. Estas diferencias pueden ser resumizadas en una síntesis narrativa, pero cuando sea posible deben ser formalmente estimadas y evaluadas.

En el análisis estratificado, MA separados pueden ser llevados a cabo en subconjuntos de estudios agrupados de acuerdo con una o más características particulares. Las diferencias en las estimaciones sumarias de los subconjuntos indica heterogeneidad si son significativas.

La Metaregresión puede utilizarse para investigar los efectos de las diferencias en las características del estudio sobre las estimaciones de los efectos del tratamiento. Estos métodos se utilizan mejor cuando las características que se investigan se miden en una escala continua.

Hemos utilizado el método de Mantel Haenszel de efectos fijos midiendo el RR o Risk Ratio (cociente de riesgos) para datos dicotómicos y debido a que existía cierto grado de heterogeneidad también el modelo de efectos aleatorios (método ponderado de inverso de la varianza), en este caso utilizando el OR o cociente de desigualdades (Odds Ratio en inglés) para las estimaciones agregadas y sus correspondientes intervalos de confianza, asumiendo, en este caso, que los efectos del tratamiento en los estudios meta-analizados son diferentes pero relacionados.

El RR, como un indicador del efecto del tratamiento^{331, 332} es la razón de los riesgos (tasas de mortalidad o incidencias) en los 2 brazos A y B. Muestra cuanto riesgo (o beneficio, dependiendo del objetivo del estudio) está aumentado o disminuido ($>$ ó $<$ que 1) en un grupo vs el otro. En nuestro caso hubo ambos conceptos: beneficio en el caso de TGR (Tasa General de Respuestas) o de meses de supervivencia y riesgo o perjuicio en el caso de número de recidivas. No se imputaron datos porque todos los estudios incluidos proveían de tasas de eventos o de curvas de Kaplan Meier. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó utilizando el Chi cuadrado (prueba de heterogeneidad) y la estadística I2, como se ha dicho. Estas

estadísticas describen el porcentaje de variación total a lo largo de los estudios que es el resultado de la heterogeneidad en lugar de la casualidad.

La heterogeneidad se consideró estadísticamente significativa si el valor P fue < 0.1 . Para valores $I^2 >$ que el 70%, se investigó las potenciales fuentes de heterogeneidad. La calidad de los estudios no fue ponderada en el MA. No se llevó a cabo un análisis de subgrupo para investigar el efecto de la calidad de los estudios sobre el tamaño del efecto (effect size) comparando los ECCAs con una escala de Jadad o cualquier otra escala ad hoc porque nuestros estudios fueron todos de calidad A (1b), ya que ello fue establecido en los criterios de inclusión, no existiendo por ello la posibilidad de estudios de menor calidad.

El motivo de utilizar variables dicotómicas es porque en los estudios sólo había datos de este tipo o sólo se podían calcular las variables dicotómicas, tanto para el número de recidivas por brazo A (control) o B (experimental), la tasas globales de resultados por brazo o las medidas de supervivencia (número de supervivientes en cada brazo).

Se han seleccionado 4 estudios para realizar el MA lo que corresponde a un 15,4% de los estudios seleccionados. Estos Estudios fueron los n°s 2, 3, 4 y 12, que son los artículos de Scagliotti, G. V.¹⁸⁸, Huber, R. M.²⁰³, Sarihan, S.¹⁹⁹, Zatloukal, P.¹⁷².

Para cada estudio se obtienen las medidas de resultados (números, tantos por ciento) con sus correspondientes IC cuando fue posible. Los 4 estudios suministraron suficientes datos para calcular los resultados de la prueba que se investiga y, por lo tanto, se agregaron estadísticamente.

En estos estudios se compara la RTP secuencial con QTP, o sola, vs la QRTP concurrente.

El motivo para haber seleccionado solamente 4 estudios fue la alta heterogeneidad en las intervenciones, no existiendo la posibilidad de agrupar dos estudios de las mismas intervenciones que tuvieran efectos positivos sobre el enfermo, excepto los 4 que analizamos en el Metanálisis. Incluso, en nuestro caso, en el que hemos agrupado 4 estudios, hubo cierta heterogeneidad en las intervenciones del brazo A (control) ya que hubo estudios con QTP de inducción previa a la RTP y otros en los que no hubo tal QTP de inducción. En el brazo B (experimental) hubo más homogeneidad ya que todos fueron QRTP concomitante o concurrente.

Aunque aparentemente los tiempos de medición de la aparición de recidivas en los 4 estudios seleccionados para el metanálisis difirieron bastante, se realizó un metanálisis por el método de Mantel-Haenszel (efectos fijos) de esta variable ya que de la inspección de los estudios se deducía que había menos recidivas en el brazo experimental (con QRTP concomitante) de cada uno de los estudios.

Tabla 17 Características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa.

Estudio	Año	Pctes	Contr	TRGA (IC 95%)	TRGB (IC 95%)	SGA(IC 95%)	SGB(IC 95%)
Scagliotti, G. V. ¹⁸⁸	2006	43	46	22 (48%, 33-63)	25 (58%, 42-73)	14 (11,10 – 15,67)	14,9 (10,02– 22,21)
Huber, R.M. ²⁰³	2006	99	113	44 (38,9%)	46 (46,4%)	14,1 (11,8– 16,3)	18,7 (14,1– 23,3)
Sarihan, S. ¹⁹⁹	2004	21	20	14 (70%)	18 (86%)	10 (2 – 55)	17 (6 – 74)
Zatloukal, P. ¹⁷²	2004	51	47	22 (47%, 33 – 61)	41 (80%, 62–98)	12,9	16,6

TRGA = tasa de respuesta global en brazo A o control, TRGB = tasa de respuesta global en brazo B o experimental, SGA = supervivencia en brazo A o control (en meses), SGB = supervivencia en brazo B o experimental (en meses), IC = intervalo de confianza.

Tabla 18 Otras características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa.

Estudio	Año	Pctes	Contr	TDPA (IC 95%)	TDPB (IC 95%)	RDA	RDB
Scagliotti, G. V. ¹⁸⁸	2006	43	46	7,5 (6,83 – 9,43)	7,8 (7,03-10,71)	91,2%	50%
Huber, R.M. ²⁰³	2006	99	113	6,3 (5 – 7,6)	11,5 (8,3 – 14,7)	85,9%	65,7%
Sarihan, S. ¹⁹⁹	2004	21	20	6 (1 – 49)	9 (1 – 73)	33,33%	40%
Zatloukal, P. ¹⁷²	2004	51	47	8,5	11,9	84%	78%

TDPA = tiempo de progresión en brazo A o control (en meses), TDPB = tiempo de progresión en brazo B o experimental (en meses), RDA = recidiva en brazo A o control en %, RDB = recidiva en brazo B o experimental en %, IC = intervalo de confianza

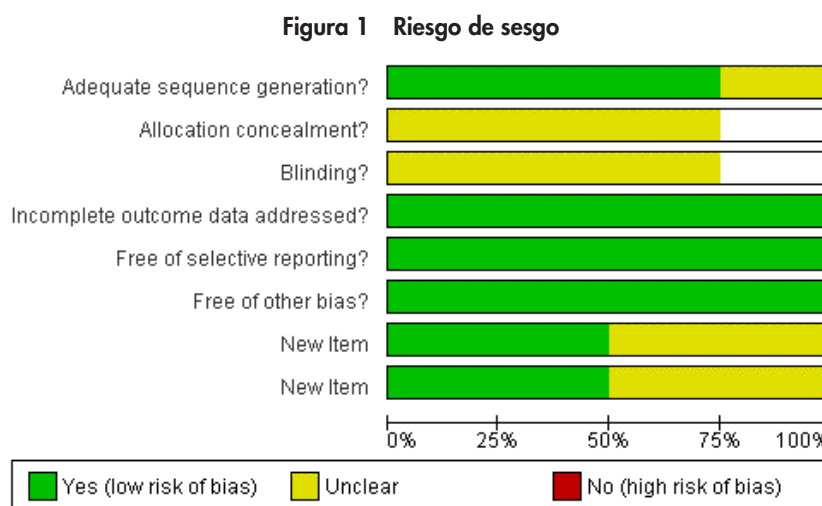
Control de sesgos de publicación y otros

Se realizaron varios (7 concretamente) gráficos de embudo (funnel plots) para controlar el sesgo de publicación, ver Gráfico 4. En estos gráficos se compara en las abcisas el RR (Cociente de Riesgos o Risk Ratio) o bien la OR (Cociente de Desigualdades u Odds Ratio) según el caso (si se ha empleado el método del inverso de la varianza) frente al SE (o log del [RR] o del [OR]) en el eje de ordenadas).

Por otro lado se debe realizar el índice de Tolerancia de Rosenthal (1991) o, en el caso de que la variable sea tamaño del efecto, o effect size (ES) el de R G Orwin (1983).

En los distintos gráficos realizados en los metátesis los 4 estudios se encuentran bastante bien delimitados por el embudo indicando poca dispersión.

En general hubo un control aceptable de los sesgos, excepto en lo que se refiere al cegamiento (de cuidadores o enfermos) que no se tuvo en cuenta en ningún estudio, ni el ocultamiento de la asignación de los enfermos a un brazo u otro (control o experimental) del estudio. Ver las figuras nº 9 y nº 10-



Riesgo de sesgo: Revisión de las opiniones del autor sobre cada tema de riesgo de sesgo presentado como % sobre todos los estudios incluidos. Los apartados New Item se refieren al año de publicación y a la calidad metodológica de los artículos incluidos. (Tomada del Cochrane Review Manager, versión 5,0)

Figura 2 Sumario de riesgo de sesgo

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	New Item	New Item
Huber, R M 2006	+	?	?	+	+	+	+	+
Sarihan, S 2004	+	?	?	+	+	+	?	?
Scagliotti, G. V. 2006	?	?	?	+	+	+	?	+
Zatloukal, P 2004	+			+	+	+	+	?

Sumario de riesgo de sesgo: Revisión de las opiniones del autor sobre cada tema de riesgo de sesgo para cada estudio incluido. Los apartados New Item se refieren al año de publicación y a la calidad metodológica de los artículos incluidos. (Tomada del Cochrane Review Manager, versión 5,0)

La totalidad de los estudios incluidos en el presente meta-análisis están contenidos en informes de investigación publicados en revistas especializadas, por lo que una posible amenaza a la validez de los resultados obtenidos se encuentra en un eventual sesgo de publicación, es decir, que los editores apliquen un trato dispar a los estudios presentados para su publicación en función de la significación estadística informada.

De acuerdo con Orwin (1983)333, calculamos el «índice de tolerancia a los resultados nulos». Según este índice deben existir más de 79 estudios no publicados (y no recuperados por el meta-analista) archivados en las editoriales de las revistas para que los resultados de nuestro meta-análisis queden anulados. Podemos concluir, pues, que es poco probable que el sesgo de publicación esté afectando a nuestros resultados.

El índice de tolerancia de R. G. Orwin (1983) (similar al de Rosenthal, 1991) nos dio para nuestros 4 estudios utilizando la fórmula $N = k(\hat{d} - \hat{d}_c) / \hat{d}_c$, la cifra de 79 lo que indica que se necesitarían, como se ha dicho, 79 estudios negativos (de resultados negativos) para contrarrestar los resultados positivos de nuestros 4 artículos seleccionados para el metánalisis.

Tabla 19. Datos de los metanálisis

Estudio	Año	MA TGR		MA RD		MA SG	
		Pctes	Contr	Pctes	Contr	Pctes	Contr
Scagliotti, ¹⁸⁸	2006	25, 43*	22, 46	23, 43	31, 46	17, 43	14, 46
Huber, ²⁰³	2006	46, 99	49, 113	85, 99	97, 113	42, 99	31, 113
Sarihan, ¹⁹⁹	2004	18, 21	14, 20	8, 21	7, 20	7, 21	6, 20
Zatloukal, ¹⁷²	2004	41, 51	22, 47	41, 52	42, 50	19, 51	9, 47
Totales		130, 214	107, 226	137, 215	177, 229	85, 214	60, 226
Datos agregados		RR: 1.26 (1.06-1.50)		RR: 0.83 (0.73-0.93)		RR: 1.51 (1.15 - 1.98)	
Medidas de Homogeneidad		Q: 4.49, gl: 3, P = 0.21, I² = 33%		Q: 3.19, gl: 3, P = 0.36, I² = 6%		Q: 1.25, gl: 3, P = 0.74, I² = 0%	

*dos cifras sepradas por comas, la 1ª cifra es la cifra de sucesos y la 2ª es la cifra total. MA TGR = metanálisis de la Tasa Global de Respuestas (nº de respuestas), MA RD = Id del nº de Recidivas, MA SG = Id de la Supervivencia Global a los 20 meses (nº de personas que sobreviven). Entre paréntesis IC al 95%

Observando las medidas de heterogeneidad vemos que el MA menos heterógeno es el de la Supervivencia, siguiéndole el de Recidivas y por último el de la Tasa Global de respuesta.

Tabla 20. Otros datos de los metanálisis

Estudio	Año	MA TGR	MA RD	MA SG
		RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Scagliotti, ¹⁸⁸	2006	1.22 (0.82 - 1.80)	0.79 (0.56 - 1.12)	1.30 (0.73 - 2.30)
Huber, ²⁰³	2006	1.07 (0.79 - 1.44)	0.76 (0.65 - 0.90)	1.55 (1.06 - 2.26)
Sarihan, ¹⁹⁹	2004	1.22 (0.88 - 1.71)	1.09 (0.48 - 2.44)	1.11 (0.45 - 2.74)
Zatloukal, ¹⁷²	2004	1.72 (1.23 - 2.40)	0.94 (0.78 - 1.13)	1.95 (0.98 - 3.87)
Datos agregados		RR: 1.26 (1.06-1.50)	RR: 0.83 (0.73 -0.93)	RR: 1.51 (1.15 - 1.98)
Prueba de efecto global		Z = 2.64 (P = 0.008)	Z = 3.12 (p = 0.002)	Z = 2.95 (P = 0.003)

*RR = Cociente de Riesgos, MA TGR = metanálisis de la Tasa Global de respuestas, MA RD = Id de las Recidivas, MA SG = Id de la Supervivencia Global. Entre paréntesis IC al 95%

Comparando los RR de los 3 metanálisis, vemos que el mayor es el de la Supervivencia Global, y luego viene el de la Tasa de Respuesta Global y por último el de Recidivas, por lo que podríamos suponer que la QRTP concomitante afecta menos a esta última variable. Sin embargo la prueba Z de Efecto Global tiene otro orden: primero las Recidivas, segundo la Supervivencia y por último la Tasa Global de Respuesta.

Tabla n° 21. MA de la Tasa Global de Respuesta (modelo aleatorio), método de la inversa de la varianza,

Estudios (gl = 3)	Pacientes	Controles	OR	IC 95%	Z	P
Scagliotti, ⁸⁸	25, 43*	22, 46	1.95	0.99 - 3.86	1.92	0.06
Huber, ²⁰³	46, 99	49, 113	T²	Q	P	I²
Sarihan, ¹⁹⁹	18, 21	14, 20	0.27	7.23	0.06	59%
Zatloukal, ¹⁷²	41, 51	22, 47				
Totales	130, 214	107, 226				

*dos cifras sepradas por comas, la 1ª cifra es la de sucesos y la 2ª, la cifra total. OR = cociente de desigualdades u Odds Ratio. IC = intervalo de Confianza. Z = Prueba de Efecto Global.

Tabla N° 22. MA de la Tasa Global de Respuesta (modelo aleatorio), método de la inversa de la varianza, (OR e IC al 95% de cada estudio incluido)

Estudios	OR	IC 95%
Scagliotti, ⁸⁸	1.52	0.66 – 3.50
Huber, ²⁰³	1.13	0.66 - 1.95
Sarihan, ¹⁹⁹	2.57	0.54 – 12.14
Zatloukal, ¹⁷²	4.66	1.90 – 11.43
Totales	1.95	0.99 – 3.86

IC = intervalo de Confianza.

Figura 3 Metánlisis de QRTP concomitante vs RTP con o sin RTP previa

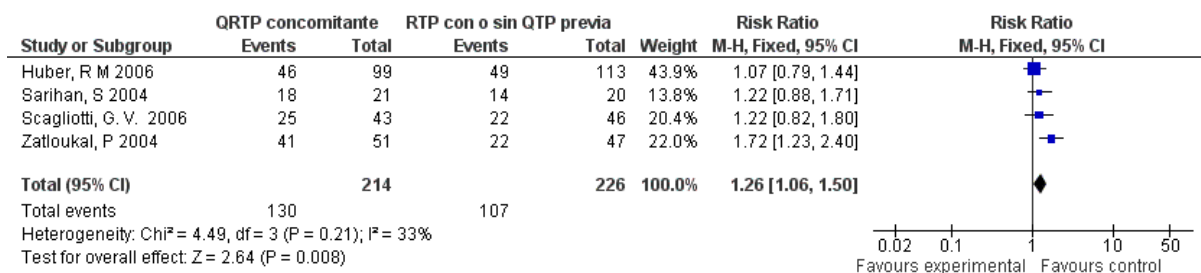
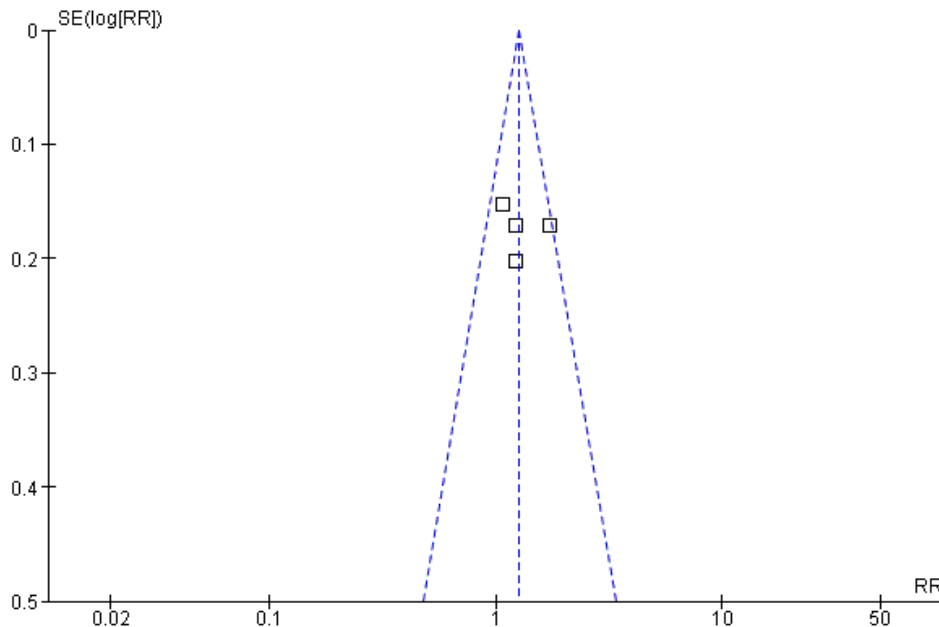


Gráfico de bosque de comparación: respuesta a la RTP con o sin QTP previa vs respuesta a la QRTP concomitante.

El Metánlisis favorece al brazo con < sucesos, en este caso el brazo control, lo que en este caso indica lo contrario, que el brazo más favorecido es el experimental con más sucesos de respuesta al tratamiento (TGR o Tasa General de Respuesta).

Gráfico 4 Gráfico de embudo (metánlisis: QRTP concomitante vs respuesta a la RTP con o sin QTP previa)



4.4. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS

Análisis de la heterogeneidad de los estudios mediante la prueba Q, e I².

Las pruebas de heterogeneidad no fueron significativas en ninguno de los metanálisis efectuados ($n = 3$) con $Q = 4.49$, $gl = 3$ y $P = 0.21$ para el metanálisis de respuesta global, con I² del 33%. Para el metanálisis de recidivas la Q fue de 3.19, $gl = 3$ y $P = 0.36$, con I² del 6%. Para el metanálisis de la supervivencia global tenemos una Q de 1.25, $gl = 3$ y $P = 0.74$ con I² del 0%.

Al mismo tiempo, como se ha dicho, los 3 gráficos de túnel dieron que los estudios estaban agrupados dentro del túnel.

Datos agregados de los 4 estudios

En el metanálisis de Tasa Global de Respuesta el RR agregado fue de 1,26 (1.06 – 1.50), en el metanálisis de Recidivas el RR agregado fue de 0.83 (0.73 – 0.93) y en el de Supervivencia Global el RR fue de 1.51 (1.15 – 1.98).

Por otro lado la Prueba para el Efecto Global fue de $Z = 2.64$ ($P = 0.008$), $Z = 3.12$ ($P = 0.002$) y $Z = 2.95$ ($P = 0.003$) para los metanálisis de Respuesta Global, Recidivas y Supervivencia Global respectivamente. En ninguno de estos metanálisis se encontraron “outliers”.

Esto indica que la QRTP es una técnica útil para la terapia de tumores malignos pulmonares de células no pequeñas en estadio IIIA y IIIB no operables en comparación con la RTP o RTP más QTP de inducción (ver más adelante el análisis de sensibilidad).

Por otro lado, teniendo en cuenta que existía cierta heterogeneidad en las intervenciones de los estudios (en el brazo A o de control, se utilizó la RTP con o sin QTP previa) se realizó un metanálisis que analizaba la Tasa Global de Respuesta utilizando el método del inverso de la varianza para ver posibles diferencias en el efecto agregado, aunque las pruebas de heterogeneidad no habían dado positivas en los 3 metanálisis realizados anteriormente. En este método utilizamos el modelo de efectos aleatorios y la variable utilizada fue la OR o cociente de desigualdades (en inglés Odds Ratio). Los datos agregados fueron: OR agregado de 1.95 (0.99 – 3.86) con I² de 0.27, Q de 7.32, g.l. de 3, $P = 0.06$ e I² del 59%. En este caso la Prueba del Efecto Global fue de $Z = 1.92$ con $P = 0.06$. como vemos sigue siendo favorable a la QRTP concomitante, sólo que el intervalo de confianza (al 95%) de los OR es más grande en cada estudio que el correspondiente de los RR (como era de esperar, de 0,99 a 3.86 en el OR agregado), ver Tabla n° 22

4.5. ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD⁴

Se ha pretendido alcanzar un nivel mínimo de homogeneidad (los estudios deben ser similares y relevantes^{334 – 337} tanto en la metodología empleada en los estudios analizados y en los objetivos a cumplir). Por lo tanto, la selección de los artículos a incluir se hizo en base a la metodología y objetivos de los artículos de forma exclusiva y no se tuvieron para nada en cuenta los resultados eliminando así un posible sesgo de selección.

Se hizo un MA alternativo, en el cual le dimos un peso relativo de 0 al estudio de Sarihan, S. del año 2004, ya que ese estudio analizaba la QRTP concomitante vs la RTP sola.

Queríamos ver si la retirada de dicho estudio influía sobre los datos agregados. Los resultados fueron: RR agregado de 1.27 (1.05 – 1.54) con $Z = 2.42$ y $P = 0.02$, por lo que sigue siendo favorable a la QRTP concomitante. Por otro lado las pruebas de heterogeneidad dieron lo siguiente: $Q = 4.44$, $g.l. = 2$ con $P = 0.11$ e $I^2 = 55\%$. No se encontraron “outliers”. Ver Tabla n°

Tabla 23. Análisis de Sensibilidad. MA sin el estudio de Sarihan, S.199 del año 2004

Número de estudios incluidos	RR	IC (95%)	Prueba Z	P	Prueba Q	gl	P	I ²
4 (todos los incluidos en el metanálisis)	1.26	1.06 – 1.50	2.64	0.008	4.49	3	0.21	33%
3 (todos, menos el estudio de Sarihan)	1.27	1.05 – 1.54	2.42	0.11	4.44	2	0.11	55%

RR = cociente de riesgos. IC = intervalo de Confianza. Prueba Z del Efecto Global. gl = Grados de Libertad.

Por otro lado, se efectuó otro análisis de sensibilidad (AS) añadiendo los estudios de Reinfuss, M. 201 del año 2005 y el de Belderbos, J.181 del año 2007 que analizaban la QTP + RTP secuencial vs la QRTP concomitante y cuyos resultados decían que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos: el A o de control (QTP secuencial con RTP) y el B o experimental (QRTP concomitante o concurrente) Los resultados fueron: RR agregado de 1.06 (0.94 – 1.20) con $Z = 1.01$ y $P = 0.31$, por lo que ya es muy poco favorable a la QRTP concomitante. Por otro lado las pruebas de heterogeneidad dieron lo siguiente: $Q = 16.64$, $g.l. = 5$ con $P = 0.005$ e $I^2 = 70\%$. Los estudios añadidos casi están en los bordes o casi fuera en el gráfico de embudo (ver gráfico n°). Aquí hay claramente heterogeneidad como era de esperar. Ver Tablas n° 24 y 25.

Tabla n° 24. Análisis de Sensibilidad, añadiendo los estudios de Belderbos181 y Reinfuss, 201

Número de estudios incluidos	RR	IC (95%)	Prueba Z	P	Prueba Q	gl	P	I ²
4 (todos los incluidos en el metanálisis)	1.26	1.06 – 1.50	2.64	0.008	4.49	3	0.21	33%
6 (todos, más los estudios de Belderbos y Reinfuss)	1.06	0.94 – 1.20	1.01	0.31	16.64	5	0.005	70%

RR = cociente de riesgos. IC = intervalo de Confianza. Prueba Z del Efecto Global. gl = Grados de Libertad.

Debido a la heterogeneidad en los resultados del metanálisis en el que se añadieron los estudios de Belderbos y Reinfuss, se realizó un último metanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios (método de la inversa de la varianza, variable OR o cociente de desigualdad) con los resultados siguientes: OR = 1.33 (0.73 – 2.42), con $Z = 0.93$ y $P = 0.35$. las medidas de heterogeneidad fueron significativas de nuevo con $Q = 18.21$, $g.l. = 5$, $P = 0.003$, $I^2 = 0.38$ e $I^2 = 73\%$. Por lo tanto da una

OR favorable (ligeramente) a la QRTP combinada concomitante. La heterogeneidad al añadir esos 2 estudios fue uno de los motivos para no incluirlos en el metáanálisis original. Ver tabla n° 25 en la que se compara el metáanálisis de Tasa de Respuesta Objetiva con los 4 estudios originales y el metáanálisis de Tasa de Respuesta Objetiva con los 2 estudios añadidos de Belderbos y Reinfuss (en total 6 estudios) utilizando en ambos casos el método de la inversa de la varianza, modelo efectos aleatorios y variable OR o cociente de desigualdades.

Se observa que el OR disminuye de 1.95 a 1.33 (4 estudios vs 6 estudios) y se estrecha el IC al 95%, la Prueba Z del Efecto Global disminuye de 1.92 a 0.93, al mismo tiempo que aumenta la heterogeneidad (lo que era de esperar) en el metáanálisis de 6 estudios.

Tabla n° 25. Análisis de Sensibilidad (modelo aleatorio), añadiendo los estudios de Belderbos, J y Reinfuss, M.

Número de estudios incluidos	OR	IC (95%)	Prueba Z	P	Prueba Q	gl	P	I ²	T ²
4 (todos los incluidos en el metáanálisis)	1.95	0.99 – 3.86	1.92	0.06	7.32	3	0.06	59%	0.27
6 (todos, más los estudios de Belderbos y Reinfuss)	1.33	0.73 – 2.42	0.93	0.35	18.21	5	0.003	73%	0.38

OR = cociente de desigualdades (Odds Ratio). IC = intervalo de Confianza. Prueba Z del Efecto Global. gl = Grados de Libertad.

5. DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS CUALITATIVOS.

El objetivo de este estudio es determinar la eficacia y efectividad de la Radioterapia en el Cáncer de pulmón de células no pequeñas y en el de células pequeñas. Como objetivos secundarios también tendremos en cuenta aspectos de seguridad de la técnica.

En esta RS hemos analizado (tras una búsqueda lo más exhaustiva posible) 26 artículos sobre RTP en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y de células pequeñas (CPCP).

De estos 26 artículos descartamos dos en los comentarios de los resultados cualitativos por tratarse, en un caso, de RTP con intención paliativa (Senkus-Konefka¹²²), y en el otro, por no establecer comparación alguna entre controles y sujetos experimentales (Kim, Y. S.²⁵⁴), es decir que solo hay un brazo en este estudio, aunque sus resultados están expuestos en las Tablas 11 a 16.

Los demás artículos fueron ECCAs con una clasificación de calidad A(1b), (Niveles de Evidencia. CEBM. Oxford, Marzo 2009), si bien en 8 se introdujo un signo menos delante para indicar que tenían una heterogeneidad engorrosa no fácilmente explicable o un IC demasiado ancho. También en varios casos (7 concretamente) los ECCAs no se acabaron por dificultades en el acrecentamiento del reclutamiento de sujetos (nºs 5²⁰⁰, 6¹⁸⁶, 7¹⁷¹, 8¹⁶⁹, 13¹⁸¹, 16¹⁸³ y 25²⁰²).

En general, los estudios fueron prospectivos y con asignación consecutiva de pacientes/controles. La aleatorización en dos brazos (uno actuando como control) y la similitud de los grupos en términos de factores pronósticos y de tratamiento estuvo presente prácticamente en todos los artículos, pero en varios de ellos no se dice cómo se efectuó dicha aleatorización. También, en general, en los artículos se especifican los criterios de elegibilidad pero no se menciona el cegamiento. La asignación por intención de tratar sólo se indica en algunos estudios así como las asignaciones puntuales y las medidas de variabilidad.

En general, los enfermos de CPCNP ó CPCP (estadíos IIIA y IIIB para el CCNP ó estadio limitado para el CPCP) tenían carcinoma de pulmón de células no pequeñas o pequeñas confirmado e inoperable. Eran de 18 – 75 años, con OMS-ECOG SF* (status funcional) de 0 – 2 o bien Karnofsky \geq 50% - 70%, etc... y no habían recibido tratamiento previo. Con buen estado general y sin H^a previa de malignidad.

Hubo una gran variedad en las intervenciones suministradas a los sujetos experimentales y de control. La mayoría de los artículos comparaban la RTP con o sin QTP de inducción previa con la QRTP concomitante (estudios 2¹⁸⁸, 3²⁰³, 4¹⁹⁹ y 12¹⁷²) o bien la QTP + RTP secuencial con la QRTP concomitante (estudios 11²⁰¹ y 13¹⁸¹) o bien se comparaban distintos regímenes de RTP (por ejemplo la RHA o RTP hiperfraccionada) o bien QRTP + QTP vs la inversa (estudio 6¹⁸⁶), etc., etc. Efectivamente

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

uno de los temas fundamentales es, tras haberse comprobado que es superior la QRTP a la RTP sola, si la QTP + RTP (secuencial) es superior o inferior en resultados a la QRTP concomitante o simultánea.

Precisamente, como se comentará más adelante, nosotros hicimos un metanálisis que comparaba en 4 estudios la RTP con o sin QTP de inducción frente a la QRTP concomitante.

Desde un punto de vista cualitativo los resultados obtenidos fueron los siguientes: Solo hubo 3 estudios (n^{os} 7¹⁷¹, 8¹⁶⁹ y 10¹⁷³) referidos al CPCP, el resto fueron CPCNP. En la mayoría de los estudios de carcinoma de pulmón de células no pequeñas los estadios analizados fueron el IIIA y el IIIB (más frecuentemente el IIIB) y el tipo histológico más común fue el carcinoma escamoso. Por ejemplo el estadio IIIB y el tipo histológico escamoso fueron los más frecuentes en los 4 estudios metanalizados (estudio 2 de Scagliotti¹⁸⁸: 85% y 44%, estudio 3 de Huber²⁰³: 90,1% y 61,4%, estudio 4 de Sarihan¹⁹⁹: 83 % y 56% y en el estudio 12 de Zatloukal¹⁷²: 85% y 45%, respectivamente).

Los resultados se expresaron también de forma variada. Los más comunes fueron la Tasa de Respuesta Global (TRG), la Supervivencia Global (SG), el n^o de Recidivas (RD) y la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) local, regional o distante o el Tiempo de Progresión (TDP), entre otras variables. En cuanto a los resultados obtenidos respecto a la comparación entre QTP + RTP secuencial vs QRTP concurrente, los resultados fueron contradictorios lo que justificó nuestro metanálisis. Por ejemplo en el estudio 2¹⁸⁸, no hubo diferencia prácticamente entre los 2 brazos (sujetos controles y experimentales), mientras que en el estudio 3²⁰³ hubo diferencia significativa estadísticamente a favor del brazo experimental (Recidivas y SLE). Igual ocurrió en el 12¹⁷² (respecto al TDP y la SG). Igualmente en el 4¹⁹⁹, la SG y la SLE, fueron mejores en el brazo experimental (respecto a respondedores objetivos (o respuesta completa + respuesta parcial)). Sin embargo en los estudios 11²⁰¹ y 13¹⁸¹ (que también analizaban la QTP + RTP secuencial vs la QRTP concomitante) no hubo diferencias entre ambos brazos. Los estudios 5²⁰⁰ y 14¹⁹¹ de RHA (Radioterapia Hiperfraccionada Acelerada) dieron como resultado que no hubo diferencias entre ambos brazos (excepto la progresión tumoral que fue menor en el experimental). Igual ocurrió en el n^o 6 que trataba de QRTP + QTP vs QTP + QRTP.

Los estudios 15¹⁷⁵, 16¹⁸³ y 17¹⁷⁹, de RTP vs QTP + RTP (secuencial), observación vs RTP (tras cirugía) y (en el estudio 17¹⁷⁹) brazo A: RTP vs brazo B: QTP + RTP (secuencial) vs brazo C: QRTP concomitante, respectivamente, dieron como resultado lo siguiente: estudio 15¹⁷⁵: TSM (Tiempo de Supervivencia (Mediana)) favorable para QTP + RTP (en carcinoma de alto riesgo (no escamoso o IIIB)). Estudio 16¹⁸³: no hay diferencias entre los brazos. Estudio 17¹⁷⁹: respuestas más altas en los 2 últimos grupos, pero a los 2 años no hubo diferencias.

Los estudios 18¹⁸⁰, 19¹⁹⁷ y 20¹⁷⁷ de QRTP concurrente dada en el campo o en los ganglios linfáticos, de Inmunoterapia vs QTP ó QRTP (en caso de Ca. escamosos N1-N2) y observación vs RTP sola (en ambos casos tras cirugía) dieron los siguientes resultados: estudio 18¹⁸⁰: TRG, tasa de control local, tasa de supervivencia a los 2 años

y nº de neumonitis favorable a la experimentación. En el 19¹⁹⁷ y 20¹⁷⁷ no hubo diferencias entre los 2 brazos.

Por último, en los estudios 21¹⁹⁸ (RTP vs RTP + carboplatino como radiosensibilizador) y 22²⁰⁴ (QRTP concurrente vs QTP de inducción + QRP concurrente igual que la anterior), no hubo diferencias entre ambos brazos. En los 23¹⁷⁰, 25²⁰² y 26²⁰⁵, se compara, en el 23¹⁷⁰ la QTP + RTP (secuencial) vs la QRTP concurrente dando un resultado de no significación estadística entre ambas técnicas. En el artículo nº 25²⁰² (Atagi), en sujetos mayores, se compara la RTP sola con la QRTP concurrente dando un resultado de mayor SG en el brazo de QRTP concomitante. En el artículo nº 26²⁰⁵ se compara la QTP de inducción + QRTP concurrente vs QRTP concurrente idéntica a la anterior. No hubo diferencia significativa entre ambos brazos. En el nº 24¹⁷⁴ se compara la RTP vs la QTP + RTP (secuencial) con un 16,2% de Respuesta Completa en el brazo experimental.

De estos datos se concluye que, en efecto, hubo heterogeneidad en las intervenciones y en los resultados, siendo abundantes los estudios que no dieron significación estadística entre ambos brazos.

Los artículos que trataron del CPCP (todos los casos fueron de estadio limitado según criterios de la VALCSG**) tampoco dieron diferencias entre ambos brazos, excepto el nº 8¹⁶⁹ que comparaba 2 regímenes de RHA, dando mejor SLE local en los tratados con precoz y concomitante RHA con QTP.

En cuanto a la toxicidad, ya se ha dicho que se evaluó con criterios NCI*** o bien con criterios RTOG-EORTC****. Hubo toxicidades hematológicas y no hematológicas, agudas y tardías. Fueron frecuentes la neutropenia febril y las náuseas y vómitos, hubo también complicaciones (toxicidades) tardías como linfocitopenia, infecciones, alopecia, astenia, reacciones dérmicas y esofagitis. También hubo complicaciones graves (5% o más) con muertes. La esofagitis fue de grado 3 y 4 entre el 5% al 12%. La neumonitis fue de grado 3 o 4 en pocos enfermos. No hubo, en general, diferencias muy acusadas entre ambos brazos, excepto en algunos estudios (lo que indica distinta metodología en la intervención o en el control de la misma) habiendo toxicidades más frecuentes en un brazo y otras en el otro.

En general las toxicidades aunque frecuentes, no fue así respecto a los casos graves, aunque hubo un 5% o más en algunos estudios de ellos, a veces ocasionando la muerte (importante su nº en algún estudio, hasta 4 muertes, 8,7% en el brazo B o experimental (QRTP concomitante) en el estudio de Atagi²⁰², junto con 6 enfermos con grado 4 leuconeutropenia, también hubo neumonitis grado 3-4.) y aunque no parece haber diferencias entre ambos brazos, la realidad es que en algunos estudios determinadas toxicidades fueron más frecuentes en el brazo concomitante o experimental, por ejemplo en el estudio de Huber²⁰³ del 5% en el brazo A al 12,8% en el brazo B o experimental (respecto a complicaciones graves).

El motivo de no realizar metáanálisis en el CPCP fue la existencia de solamente 3 artículos y, como se ha dicho, 2 de ellos no dieron diferencias significativas entre los 2 brazos (el experimental y el control). Sólo el artículo nº 8¹⁶⁹ dio una diferencia

** VALCSG: Veterans Administration Lung Cancer Study Group.

*** NCI: National Cancer Institute.

**** RTOG-EORTC: Radiotherapy Therapy Oncology Group- European Organization for the Treatment and Research of Cancer.

significativa a favor del brazo experimental. Pero la heterogeneidad de dichos artículos, en uno (el n° 8¹⁶⁹) se comparaban 2 regímenes distintos de la RHA (Radioterapia Hiperfraccionada Acelerada) y en los otros (n°s 7¹⁷¹ y 10¹⁷³) 2 regímenes distintos de QTP + RTP (estudio n° 10¹⁷³) y QTP + 2 regímenes distintos de RTP (artículo n° 7¹⁷¹), impidió la realización del metáanálisis.

5.2. RESULTADOS CUANTITATIVOS.

Como se ha dicho se realizaron en un primer intento 3 metáanálisis sobre las variables dicotómicas TRG, número de Recidivas (RD) y tanto por ciento de Supervivientes (SG) a los 20 meses.

Las intervenciones consistieron en RTP con o sin QTP previa vs QRTP concomitante. Se pensó que habría cierta heterogeneidad debido a que había estudios que en el brazo A (control) los sujetos solo recibieron RTP (estudio n° 4¹⁹⁹, Sarihan) y en los otros estudios o recibieron QTP de inducción (estudios 2¹⁸⁸ y 3²⁰³ de Scagliotti y Huber) o bien QTP + RTP (secuencial), estudio n° 12¹⁷² de Zatloukal. Por lo tanto se metanalizaron 4 estudios (los n°s 2¹⁸⁸, 3²⁰³, 4¹⁹⁹ y 12¹⁷²) utilizando el método de Mantel-Haenzsel, tipo efectos fijos y la variable RR o razón de riesgos.

Por ello se realizó también un 4° metáanálisis respecto de la TRG utilizando el método de inverso de la varianza, tipo de efectos aleatorios y la variable OR o razón de desigualdades (Odds Ratio).

Como se ha indicado, el estadio IIIB y el tipo histológico escamoso fueron los más frecuentes en los 4 estudios metanalizados (estudio 2: 85% y 44%, estudio 3: 90,1% y 61,4%, estudio 4: 83 % y 56% y en el estudio 12: 85% y 45%, respectivamente).

El n° de sujetos que intervinieron en el metáanálisis de TRG fue de 677, 333 en el brazo A o control (RTP con o sin QTP previa) y 344 en el brazo B o experimental (ó QRTP concomitante). El n° de sujetos que intervinieron en el metáanálisis de Recidivas fue de 758, con 406 en del brazo A y 352 en el B. El n° de sujetos en el metáanálisis de supervivencia fue de 585, con 286 en el brazo A y 299 en el B.

Las pruebas de heterogeneidad no dieron significativas a pesar del grado de heterogeneidad que sospechábamos con $Q = 4.49$, $P = 0.21$ e $I^2 = 33\%$ para el caso de la TRG, $Q = 3.19$, $P = 0.36$ e $I^2 = 6\%$ para las Recidivas (RD) y $Q = 1.25$, $P = 0.74$ e $I^2 = 0\%$ para el caso de la Supervivencia (SG), siempre con 3 grados de libertad..

En cuanto a los resultados agregados fueron para la TRG, RD y SG los siguientes: $RR = 1.26$ (1.06 -1.50), $RR = 0.83$ (0.73 – 0.93) y RR de 1.51 (1.15 – 1.98) respectivamente, con Z (prueba del efecto global) de 2.64, Z de 3.12 y Z de 2.95 respectivamente con $P = 0.008$, $P = 0.002$ y $P = 0.0003$, respectivamente, por lo tanto significativas. Por ello concluimos que la QRTP concomitante salió favorecida en esas tres variables (TRG, RD y SG) respecto a la RTP sola o con QTP previa.

En el metáanálisis realizado respecto a la TRG con el método de inverso de la varianza, tipo de efectos aleatorios, obtuvimos una OR agregada de 1.95 (0.99 – 3.86) con el mismo n° de sujetos en ambos brazos que los del estudio con tipo de efectos fijos. La Z fue 1.92 con $P = 0.05$, por lo tanto la QRTP concomitante salió favorecida en ese parámetro (TRG) respecto a la RTP sola o con QTP previa. Dadas los datos de

las pruebas de heterogeneidad no realizamos metátesis de tipo aleatorio en las variables de Recidiva y Supervivencia.

El motivo de no haber incluido en los primeros 3 metátesis los estudios 11²⁰¹ y 13¹⁸¹ que trataban de QRTP concomitante vs QTP + RT secuencial fue doble: 1) por un lado nuestro interés era comparar la QRTP concomitante con la RTP sola o como mucho con QTP de inducción previa (que afecta a ambos brazos por igual), ya que pensábamos que se vería mejor la acción de la QRTP concomitante en tal caso y 2) en un metátesis previo vimos que al añadir esos dos estudios (11²⁰¹ y 13¹⁸¹) aumentaba significativamente la heterogeneidad, como veremos ahora al tratar del análisis de sensibilidad.

Por la misma razón no se incluyeron los estudios 15¹⁷⁵, 16¹⁸³ y 17¹⁷⁹ o los 18¹⁸⁰, 19¹⁹⁷ y 20¹⁷⁷ por ser distinta la intervención a la de nuestro metátesis. Por ejemplo el estudio 15¹⁷⁵ compara la RTP vs la QTP + RTP secuencial y sólo encuentra significación en los pacientes de alto riesgo. Únicamente el estudio 23¹⁷⁰ compara la QTP + RTP secuencial con la QRTP concomitante, pero en este estudio, en el brazo B concurrente la QTP además de ser distinta a la del brazo A (P y Vi (brazo A) vs P y E (brazo B)***** se completó con una QTP de consolidación dando P y Vi, junto con no haber diferencia significativa entre ambos brazos lo cual elevaría además la heterogeneidad.

Sin embargo, sí que hicimos un análisis de sensibilidad con doble metátesis: por un lado quitamos el estudio de Sarihan¹⁹⁹ del metátesis original (respecto de la TRG) que al comparar solo la RTP en el brazo A podía introducir un sesgo. Sin embargo el RR fue de 1.23 (1.05 – 1.54) con Z = 2.42 con P = 0.11 y las pruebas de heterogeneidad no fueron significativas, por lo que la QRTP concomitante seguía siendo favorecida

Por otro lado añadimos en el metátesis original (respecto de la TRG) los estudios 11²⁰¹ y 13¹⁸¹ de Reinfuss y Belderbos obteniendo un RR de 1.06 (0.94 – 1.20), con Z de 1.01 y P = 0.31 (aquí ya no significativo) por lo que se pierde el favoritismo hacia la QRTP concomitante, lo que no es de extrañar ya que estos 2 estudios no favorecían ningunos de los brazos A o B. Sin embargo la heterogeneidad fue significativa.

Por haber sido la heterogeneidad significativa realizamos un último metátesis respecto de la TRG, pero ahora de tipo de efectos aleatorios, utilizando el método de inverso de la varianza y la variable OR. Al añadir de nuevo los estudios 11²⁰¹ y 13¹⁸¹, la OR nos dio el valor de 1.33 (0.73 – 2.42), aquí ya vemos un OR más favorable a la QRTP concomitante, pero con Z de 0.93 y P = 0.35 (no significativo) y con la heterogeneidad significativa de nuevo.

En todos estos metátesis los estudios estaban dentro del cono del gráfico de embudo, es decir no había “outliers”, sin embargo, al añadir los estudios 11²⁰¹ y 13¹⁸¹ de Reinfuss y Belderbos, estos estudios aparecían ya en el límite del embudo o ligeramente fuera del mismo.

***** P = Cisplatino, Vi = Vinblastina, E = Etopósido.

6. CONCLUSIONES

Hemos visto en esta RS de 26 artículos de la literatura médica, que nos quedaban 24 analizables, tras eliminar 2 por razones de metodología ya que, o bien suministraban RTP paliativa, o bien no comparaban 2 intervenciones.

Nuestros objetivos eran 2 fundamentalmente: Determinar la eficacia y efectividad de la Radioterapia en el Cáncer de pulmón de células no pequeñas y en el de células pequeñas y como objetivos secundario aspectos de seguridad de la técnica.

Del análisis cualitativo se desprende lo siguiente en cuanto a la efectividad clínica de la RTP en el CPCNP: Respecto a la comparación entre RTP previa QTP o no, vs QRTP concurrente, los resultados fueron contradictorios lo que justificó nuestro metanálisis. En un estudio (n° 4¹⁹⁹), no hubo diferencia prácticamente entre los 2 brazos (sujetos controles y experimentales), mientras que en los estudios 3²⁰³, 4¹⁹⁹ y 12¹⁷² hubo diferencia significativa estadísticamente a favor del brazo experimental (respecto a Recidivas, SLE, respecto a TDP y SG, y respecto a respondedores objetivos (en SG y SLE)).

También fueron interesantes los resultados del estudio 14¹⁹¹ de RHA (Radioterapia Hiperfraccionada Acelerada) dando que la progresión tumoral fue menor en el brazo experimental (el que utilizó RHA). El estudio 15¹⁷⁵ dio un TSM (Tiempo de Supervivencia (Mediana)) favorable para QTP + RTP secuencial (pero sólo en carcinoma de alto riesgo (no escamoso o IIIB)).

El estudio 18¹⁸⁰: de QRTP concurrente dada en el campo (involved field) ó en los ganglios linfáticos dio una TRG, una tasa de control local, y una tasa de supervivencia a los 2 años y n° de toxicidad como neumonitis, favorables a la experimentación. En el artículo n° 25²⁰² (Atagi), en sujetos mayores, se comparó la RTP sola con la QRTP concurrente dando un resultado de mayor SG en el brazo de QRTP concomitante.

Resumiendo diríamos que hubo diferencia significativa estadísticamente a favor del brazo experimental (respecto a Recidivas, SLE, respecto a TDP y SG, y respecto a respondedores objetivos (en SG y SLE)) en 3 estudios (Huber, Scagliotti y Zatloukal ó estudios n°s 3²⁰³, 2¹⁸⁸, y 12¹⁷²) comparando la RTP con o sin QTP previa vs la QRTP concomitante. La Técnica RHA dio resultados favorables tanto en el CPCNP como en el CPCP (cuando se utiliza precoz y concomitante RHA con QTP). La RTP secuencial con QTP, comparada con la RTP, sólo fue mejor en carcinomas de alto riesgo. Igualmente tuvo mejor SG la QRTP concomitante frente a la RTP sola. Por último fue mejor (dentro de la QRTP concomitante) el brazo de irradiación en el campo IFI o involved field irradiation que el brazo elective nodal irradiation (ENI) o irradiación electiva de los ganglios.

Terminaríamos este apartado señalando que una vez se descubrió que la RTP más QTP es mejor que la RTP sola, se puede decir que la QRTP concomitante es superior a la RTP + QTP secuencial o RTP sola. Es prometedora la técnica RHA pero son necesarios más estudios para afianzar los resultados. También fue superior la técnica IFI vs la ENI (dentro de la QRTP concurrente) pero igualmente hacen falta

más estudios. Luego en el apartado de los resultados cuantitativos insistiremos sobre la necesidad de más estudios y las características de los mismos.

En cuanto a los resultados cuantitativos ya hemos explicado los motivos para realizarlo sólo en el CPCNP y no en el CPCP. Igualmente porque se limitó a 4 estudios (los de Scagliotti, Huber, Sarihan y Zatloukal o n°s 2¹⁸⁸, 3²⁰³, 4¹⁹⁹ y 12¹⁷²)

Se hicieron 3 metátesis basados en estos 4 estudios. Los metátesis fueron sobre las variables de TGR (Tasa Global de Respuesta), RD (n° de Recidivas) y SG (% de supervivientes), comparando ambos brazos: el A o de control y el B o experimental. Se utilizaron variables dicotómicas (RR ó Risk Ratio = Cociente de Riesgos), el método de Mantel Haenszel y el tipo de efectos fijos,

El n° de sujetos que intervinieron en el metátesis de TRG fue de 677, 333 en el brazo A o control (RTP con o sin QTP previa) y 344 en el brazo B o experimental (ó QRTP concomitante). El n° de sujetos que intervinieron en el metátesis de Recidivas fue de 758, con 406 en del brazo A y 352 en el B y el n° de sujetos en el metátesis de supervivencia fue de 585, con 286 en el brazo A y 299 en el B, con las mismas intervenciones en ambos brazos.

En estos estudios los estadios fueron el IIIA y IIIB, siendo éste el más frecuente. El tipo histológico más frecuente fue el escamoso. Las pruebas de heterogeneidad no dieron significativas para ninguno de los 3 metátesis a pesar del que sospechábamos cierto grado de heterogeneidad. Los resultados agregados fueron para la TRG, RD y SG los siguientes: RR = 1.26 (1.06 -1.50), RR = 0.83 (0.73 – 0.93) y RR de 1.51 (1.15 – 1.98) respectivamente, con Z (prueba del efecto global) de 2.64, Z de 3.12 y Z de 2.95 respectivamente con P = 0.008, P = 0.002 y P = 0.0003, respectivamente, por lo tanto significativas. Por ello concluimos que la QRTP concomitante salió favorecida en esas tres variables (TRG, RD y SG) respecto a la RTP sola o con QTP previa.

¿Hasta qué punto son fiables estos metátesis? Creemos que son fiables ya que los estudios eran ECCAs, todos con clasificación de calidad A(1b), (Niveles de Evidencia. CEBM. Oxford, Marzo 2009). El único que tuvo un signo menos delante de la clasificación indicando un IC ancho o cierta heterogeneidad fue el estudio n° 4¹⁹⁹ (el único que no dio significación entre sus 2 brazos y el único que comparaba la RTP sola vs la QRTP concomitante). El hecho además de no tener una heterogeneidad significativa estadística y el hecho de que sus intervenciones fueran similares, hace que los 3 metátesis sean fiables.

El número de participantes es de 677, 758 y 585 en los metátesis de TGR, RD y SG respectivamente, lo que supone una ventaja de más de 18 veces ó más sobre algún estudios individual incluido (por ejemplo el de Sarihan¹⁹⁹ con n = 41). No obstante, aún así, estimamos que son números pequeños como para sacar conclusiones definitivas.

Ya se ha comentado (en la sección V) que también se realizó un análisis de sensibilidad (respecto de la variable TGR) cuyos resultados se pueden resumir así: en el 1er metátesis realizado para el estudio de sensibilidad, se quitó el estudio de Sarihan¹⁹⁹(que no daba significación a la diferencia entre los 2 brazos) y los resultados no variaron (RR de 1.23 (1.05 – 1.54)) y la heterogeneidad siguió siendo no significativa.

En el 2º metáanálisis, realizado para el estudio de sensibilidad, se añadieron 2 estudios (el de Reinfuss y Belderbos o n°s 11²⁰¹ y 13¹⁸¹) que no daban significación entre sus brazos pero debido a que sus intervenciones diferían de las contempladas en nuestros metáanálisis originales, la heterogeneidad se hizo significativa, al mismo tiempo que disminuía el RR hasta no ser concluyente.

Por último se hicieron 2 metáanálisis con el tipo de efecto aleatorio, método de la inversa de la varianza y utilizando la OR como medida del efecto respecto de la TGR dando el mismo resultado que los metáanálisis originales, es decir favorable a la QRTP concomitante, aunque aumentando la heterogeneidad hasta hacerla significativa.

En resumen, el metáanálisis demostró la superioridad de la QRTP concomitante respecto a la RTP sola o tras QTP. Sin embargo, consideramos que son necesarios más estudios para reforzar el número de participantes (y de estudios) en los metáanálisis, llegando así a conclusiones más robustas. Estos estudios deberían ser con un número mínimo de participantes según las fórmulas para el cálculo del número de enfermos de un estudio. Igualmente deberían tener una mínima homogeneidad entre ellos en cuanto a las intervenciones, variables a medir y medidas del efecto, lo que actualmente es evidente que no se da, de ahí la dificultad inherente en realizar un metáanálisis.

Por último respecto a la toxicidad de las intervenciones, debemos decir que el número de toxicidades importantes (grado 3 ó 4) aunque no fue muy alto (generalmente un 5%), en algunos estudios alcanzó una cifra de 12,8% o más (por ejemplo en el brazo B (Experimental o QRTP concomitante) del estudio de Huber²⁰³), además causó la muerte en un número elevado de sujetos en algunos estudios (hasta 4 muertes, el 8,7%, situadas en el brazo B o experimental (QRTP concomitante) en el estudio de Atagi²⁰², junto con 6 enfermos con grado 4 de leuconetropenia en el brazo de QRTP concurrente (26,1%), también hubo neumonitis grado 3-4). Ello nos parece muy preocupante.

Se debería también realizar estudios en los que se comparen toxicidades entre las distintas intervenciones (y la forma de dar dichas intervenciones, lo cual influye mucho en el tema que nos ocupa) con explícita indicación de la forma adecuada de evitarlas, al menos las de grado 3, 4 ó más y, por supuesto, las muertes.

Por consiguiente, habría que medir las consecuencias del beneficio que aporta el brazo B experimental (es decir la Quimioradioterapia concurrente) frente a un aumento en las toxicidades o complicaciones de grados importantes, llegándose incluso a la muerte. Sin embargo, es factible dar Quimioradioterapia concurrente o secuencial sin un aumento considerable de las toxicidades importantes (grado 3 o más) como se ve en los estudios de Kim, T-Y¹⁷⁵ (2,6% y 1,7% para toxicidades hematológicas y no hematológicas), de Yuan, S¹⁸⁰ (en general, entre el 5% y el 1%) y en otros estudios.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RODRÍGUEZ GARRIDO M, ASENSIO DEL BARRIO C. *Uso Tutelado de la Tomografía por Emisión Positrones (PET) con 18FDG*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III 2005.
2. RODRÍGUEZ GARRIDO M, ASENSIO DEL BARRIO C, GÓMEZ MARTÍNEZ MV, CARRERAS DELGADO JM, MARTÍN MORENO JM. *Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III 2001.
3. RODRÍGUEZ GARRIDO M, ASENSIO DEL BARRIO C, ALCÁZAR ALCÁZAR R. *Uso de la PET-FDG en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de Uso Tutelado*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III 2006.
4. RODRÍGUEZ GARRIDO M, ASENSIO DEL BARRIO C. *PET-TAC: Indicaciones, revision sistemática y metanálisis*. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 41. Madrid, Junio de 2004. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III Madrid. 2006.
5. RODRÍGUEZ GARRIDO M, ASENSIO DEL BARRIO C, MANRIQUE MARTÍNEZ M. *Implantes Cocleares: Actualización y Revisión de Estudios Coste-Utilidad*. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 37. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III. Madrid. 2003.
6. ASENSIO DEL BARRIO C, MARINA CORRO, G., ALCÁZAR ALCÁZAR R., RODRÍGUEZ GARRIDO, M.. *Efectividad Diagnóstica de la PET-FDG en el cáncer de mama., Revisión Sistemática y Meta-Análisis*. IPE 60/09. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III . M° de Ciencia e Innovación. Madrid 2009.
7. RODRÍGUEZ GARRIDO M, ASENSIO DEL BARRIO C, ALCÁZAR ALCÁZAR R. *Neurología la PET-FDG en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de Uso Tutelado*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III 2006.
8. ANNA COBANES DOMENECH, BEATRIZ PÉREZ-GÓMEZ, NURIA ARAGONÉS, MARINA POLLÁN, GONZALO LÓPEZ-ABENTE: *La situación del cáncer en España, 1975-2006. Vigilancia epidemiológica del cáncer. Monitorización del cáncer en España*. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Madrid, junio 2009.
9. ANA LÓPEZ DE ANDRÉS, JOSÉ MARÍA AMATE BLANCO Y OTROS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III- Ministerio de Sanidad y Consumo. *“Braquiterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico y de otras localizaciones (excluidas las prostáticas)”* Madrid: AETS- Instituto de Salud carlos III. Diciembre de 2.000. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 24.
10. ANA LÓPEZ DE ANDRÉS, JOSÉ MARÍA AMATE BLANCO Y OTROS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III- Ministerio de Sanidad y Consumo. *“Radioterapia Intraoperatoria”*. Madrid: AETS- Instituto de Salud carlos III. Diciembre de 1999. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 22.
11. NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE). NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. USA GOV. *Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Tratamiento (PDQ(R))*. Versión para profesionales de la salud. En español.
12. NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE). NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. USA GOV. *Cáncer de pulmón de células pequeñas. Tratamiento (PDQ(R))*. Versión para profesionales de la salud. En español.
13. TRAVIS WD, COLBY TV, CORRIN B, ET AL.: *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
14. GUINEE DG JR, FISHBACK NF, KOSS MN, ET AL.: *The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies*. Am J Clin Pathol 102 (4): 406-14, 1994.
15. KUMAR V, ABBAS A, FAUSTO N, EDS.: *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Inc, 2005
16. WEBB WR, GATSONIS C, ZERHOUNI EA, ET AL.: *CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group*. Radiology 178 (3): 705-13, 1991
17. VANSTEENKISTE JF, STROOBANTS SG, DE LEYN PR, ET AL.: *Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients*. J Clin Oncol 16 (6): 2142-9, 1998.

18. LARDINOIS D, WEDER W, HANY TF, KAMEL EM, KOROM S, SEIFERT B, VON SCHULTHESS GK, STEINERT HC. *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*. N Engl J Med 2003;348:2500-2507.
19. BAR-SHALOM R, YEFREMOV N, GURALNIK L, GAITINI D, FRENKEL A, KUTEN A, ALTMAN H, KEIDAR Z, ISRAEL O. *Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management*. J Nucl Med 2003;44:1200-1209.
20. ANTOCH G, STATTAUS J, NEMAT AT, MARNITZ S, BEYER T, KUEHL H, BOCKISCH A, DEBATIN JF, FREUDENBERG LS. *Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging*. Radiology 2003;229:526-533.
21. GOERRES GW, VON SCHULTHESS GK, STEINERT HC. *Why Most PET of Lung and Head-and-Neck Cancer Will Be PET/CT*. J Nucl Med 2004;45:66S-71S.
22. CIERNIK IF, DIZENDORF E, BAUMERT BG, REINER B, BURGER C, DAVIS JB, LUTOLF UM, STEINERT HC, VON SCHULTHESS GK. *Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:853-863.
23. LUDWIG MS, GOODMAN M, MILLER DL, ET AL.: *Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer*. Chest 128 (3): 1545-50, 2005.
24. YOKOI K, KAMIYA N, MATSUGUMA H, ET AL.: *Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI*. Chest 115 (3): 714-9, 1999
25. MOUNTAIN CF: *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest 111 (6): 1710-7, 1997.
26. LUNG. In: *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 167-181.
27. IHDE D, SOUHAMI B, COMIS R, ET AL.: *Small cell lung cancer*. Lung Cancer 17 (Suppl 1): S19-21, 1997.
28. SHEPHERD FA, CROWLEY J, VAN HOUTTE P, ET AL.: *The International Association for the Study of Lung Cancer. Lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer*. J Thorac Oncol 2 (12): 1067-77, 2007
29. FELD R, SRIDHAR SS, SHEPHERD FA, MACKAY JA, EVANS WK. *Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline 2006, DARE*. Lung Cancer Disease Site Group Web document Abstract
30. BRINK I, SCHUMACHER T, MIX M, ET AL.: *Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31 (12): 1614-20, 2004
31. BRADLEY JD, DEHDASHTI F, MINTUN MA, ET AL.: *Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study*. J Clin Oncol 22 (16): 3248-54, 2004.
32. STAHEL R, GINSBERG R, HAVEMANN K, ET AL.: *Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report*. Lung Cancer 5 (4-6): 119-26, 1989.
33. GINSBERG RJ, RUBINSTEIN LV: *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer*. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 60 (3): 615-22; discussion 622-3, 1995.
34. MANSER R, WRIGHT G, HART D, ET AL.: *Surgery for early stage non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev (1): CD004699, 2005
35. PIGNON JP, TRIBODET H, SCAGLIOTTI GV, ET AL.: *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. J Clin Oncol 26 (21): 3552-9, 2008.
36. BURDETT SS, STEWART LA, RYDZEWSKA L: *Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev (3): CD006157, 2007
37. GILLIGAN D, NICOLSON M, SMITH I, ET AL.: *Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review*. Lancet 369 (9577): 1929-37, 2007.
38. PEPE C, HASAN B, WINTON TL, ET AL.: *Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10*. J Clin Oncol 25 (12): 1553-61, 2007.
39. ARRIAGADA R, BERGMAN B, DUNANT A, ET AL.: *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 350 (4): 351-60, 2004
40. DOUILLARD JY, ROSELL R, DE LENA M, ET AL.: *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol 7 (9): 719-27, 2006

41. VAN MEERBEECK JP, KRAMER GW, VAN SCHIL PE, ET AL.: *Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst 99 (6): 442-50, 2007
42. RUSCH VW: *Management of Pancoast tumours*. Lancet Oncol 7 (12): 997-1005, 2006
43. REBOUL F, BREWERY, VINCENT P. Concomitant chemo-radiotherapy with cisplatin and etoposide in advanced NSCLC's. Cancer 1997;1:292-9.
44. WISNIVESKY JP, YANKELEVITZ D, HENSCHKE CI: *Stage of lung cancer in relation to its size: part 2. Evidence*. Chest 127 (4): 1136-9, 2005
45. KLIMO P, THOMPSON C J, KESTLE J R, SCHMIDT M H. *A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease 2005*. DARE. Neuro-Oncology Abstract
46. LANGENDIJK JA, TEN VELDE GP, AARONSON NK, ET AL.: *Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47 (1): 149-55, 2000
47. BIDWELL S, JENSEN MF. *Etext on Health Technology Assessment (HTA) Information Resources. Chapter 3: Using a Search Protocol to Identify Sources of Information: the COSI Model*.
48. SALERNO TA, MUNRO DD, BLUNDELL PE, ET AL.: *Second primary bronchogenic carcinoma: life-table analysis of surgical treatment*. Ann Thorac Surg 27 (1): 3-6, 1979
49. YELLIN A, HILL LR, BENFIELD JR: *Bronchogenic carcinoma associated with upper aerodigestive cancers*. J Thorac Cardiovasc Surg 91 (5): 674-83, 1986
50. SOUQUET PJ, CHAUVIN F, BOISSEL JP, ET AL.: *Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis*. Lancet 342 (8862): 19-21, 1993
51. FOSSELLA FV, DEVORE R, KERR RN, ET AL.: *Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group*. J Clin Oncol 18 (12): 2354-62, 2000
52. SHEPHERD FA, DANCEY J, RAMLAU R, ET AL.: *Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol 18 (10): 2095-103, 2000
53. HANNA N, SHEPHERD FA, FOSSELLA FV, ET AL.: *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. J Clin Oncol 22 (9): 1589-97, 2004
54. JOHNSON BE, GRAYSON J, MAKUCH RW, ET AL.: *Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation*. J Clin Oncol 8 (3): 396-401, 1990
55. MURRAY N, COY P, PATER JL, ET AL.: *Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. J Clin Oncol 11 (2): 336-44, 1993
56. BERGHMANS T P, PAESMANS M, MEERT A P, MASCAUX C, LOTHAIRE P, LAFITTE J J, SCULIER J. *Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature 2005 DARE Lung Cancer Abstract*
57. TURRISI AT 3RD, GLOVER DJ: *Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (6): 1473-9, 1990
58. MCCRACKEN JD, JANAKI LM, CROWLEY JJ, ET AL.: *Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study*. J Clin Oncol 8 (5): 892-8, 1990
59. 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 20 (14): 3054-60, 2002
60. JOHNSON BE, BRIDGES JD, SOBCZECK M, ET AL.: *Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine*. J Clin Oncol 14 (3): 806-13, 1996
61. LUDBROOK JJ, TRUONG PT, MACNEIL MV, ET AL.: *Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (5): 1321-30, 2003
62. YUEN AR, ZOU G, TURRISI AT, ET AL.: *Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma*. Cancer 89 (9): 1953-60, 2000

63. LAD T, PIANTADOSI S, THOMAS P, ET AL.: *A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy.* Chest 106 (6 Suppl): 320S-323S, 1994
64. PUJOL JL, CARESTIA L, DAURÈS JP: *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 (1): 8-15, 2000
65. *Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party.* Br J Cancer 59 (4): 584-90, 1989
66. NODA K, NISHIWAKI Y, KAWAHARA M, ET AL.: *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.* N Engl J Med 346 (2): 85-91, 2002
67. ECKARDT JR, VON PAWEL J, PAPAI Z, ET AL.: *Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer.* J Clin Oncol 24 (13): 2044-51, 2006
68. BOZCUK H, ARTAC M, OZDOGAN M, ET AL.: *Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials.* Cancer 104 (12): 2650-7, 2005.
69. JAMES LE, GOWER NH, RUDD RM, ET AL.: *A randomised trial of low-dose/high-frequency chemotherapy as palliative treatment of poor-prognosis small-cell lung cancer: a Cancer research Campaign trial.* Br J Cancer 73 (12): 1563-8, 1996
70. PUJOL JL, DOUILLARD JY, RIVIÈRE A, ET AL.: *Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study.* J Clin Oncol 15 (5): 2082-9, 1997
71. ARDIZZONI A, TJAN-HEIJNEN VC, POSTMUS PE, ET AL.: *Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923.* J Clin Oncol 20 (19): 3947-55, 2002
72. LORIGAN P, WOLL PJ, O'BRIEN ME, ET AL.: *Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer.* J Natl Cancer Inst 97 (9): 666-74, 2005
73. BUCHHOLZ E, MANEGOLD C, PILZ L, ET AL.: *Standard versus dose-intensified chemotherapy with sequential reinfusion of hematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer patients with favorable prognosis.* J Thorac Oncol 2 (1): 51-8, 2007
74. *Randomised trial of four-drug vs less intensive two-drug chemotherapy in the palliative treatment of patients with small-cell lung cancer (SCLC) and poor prognosis. Medical Research Council Lung Cancer Working Party.* Br J Cancer 73 (3): 406-13, 1996
75. GIRLING DJ: *Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party.* Lancet 348 (9027): 563-6, 1996
76. SOUHAMI RL, SPIRO SG, RUDD RM, ET AL.: *Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy.* J Natl Cancer Inst 89 (8): 577-80, 1997
77. EARL HM, RUDD RM, SPIRO SG, ET AL.: *A randomised trial of planned versus as required chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial.* Br J Cancer 64 (3): 566-72, 1991
78. TWELVES CJ, SOUHAMI RL, HARPER PG, ET AL.: *The response of cerebral metastases in small cell lung cancer to systemic chemotherapy.* Br J Cancer 61 (1): 147-50, 1990.
79. LESTER JF, MACBETH FR, COLES B: *Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small-cell lung cancer: a Cochrane Review.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 63 (3): 690-4, 2005
80. SOCINSKI M, ROSENMAN J, HALLE J. *Dose escalating conformal radiation with concurrent carboplatin, paclitaxel in advance. NSCLC's.* Cancer 2001;92:1213-23.
81. *Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group.* Cochrane Database Syst Rev (2): CD002139, 2000
82. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group.* BMJ 311 (7010): 899-909, 1995

83. NOORDIJK EM, VD POEST CLEMENT E, HERMANS J, ET AL.: *Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer*. *Radiother Oncol* 13 (2): 83-9, 1988.
84. DOSORETZ DE, KATIN MJ, BLITZER PH, ET AL.: *Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (1): 3-9, 1992
85. GAUDEN S, RAMSAY J, TRIPCONY L: *The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung*. *Chest* 108 (5): 1278-82, 1995
86. MANTZ CA, DOSORETZ DE, RUBENSTEIN JH, ET AL.: *Endobronchial brachytherapy and optimization of local disease control in medically inoperable non-small cell lung carcinoma: a matched-pair analysis*. *Brachytherapy* 3 (4): 183-90, 2004
87. MARTINI N, BAINS MS, BURT ME, ET AL.: *Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109 (1): 120-9, 1995
88. PORT META-ANALYSIS TRIALISTS GROUP.: *Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD002142, 2005
89. KOMAKI R, COX JD, HARTZ AJ, ET AL.: *Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung*. *Am J Clin Oncol* 8 (5): 362-70, 1985
90. PAVLAKIS NICK AU: MARX GAVIN AU: White Shane AU: Lee Christopher W AU: Khasraw Mustafa. *Anti-angiogenic therapy for lung cancer 2009 DARE*. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols* *Cochrane Review*
91. BOHLIUS JULIA AU: SCHMIDLIN KURT AU: BRILLANT CORINNE AU: SCHWARZER GUIDO AU: TRELLE SVEN AU: SEIDENFELD JEROME AU: ZWAHLEN MARCEL AU: CLARKE MIKE J AU: WEINGART OLAF AU: KLUGE SABINE AU: PIPER MARGARET AU: NAPOLI MARYANN AU: RADES DIRK AU: STEENSMA DAVID AU: DJULBEGOVIC BENJAMIN AU: FEY MARTIN F AU: RAY-COQUARD ISABELLE AU: MOEBUS VOLKER AU: THOMAS GILLIAN AU: UNTCH MICHAEL AU: SCHUMACHER MARTIN AU: EGGER MATTHIAS AU. *Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer - meta-analysis based on individual patient data 2009: DARE*. *En Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* *Cochrane Review*
92. CARDONA ZORRILLA ANDRÉS FELIPE AU: REVEIZ LUDOVIC AU: OSPINA EDGAR GUILLERMO AU: YEPES ANDRÉS *Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer 2008/DARE*. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* *Cochrane Review*
93. LESTER JASON F AU: MACBETH FERGUS AU: TOY ELIZABETH AU: COLES BERNADETTE. *Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer 2006. DARE*. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* *Cochrane Review*
94. LALLY BE, ZELTERMAN D, COLASANTO JM, ET AL.: *Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database*. *J Clin Oncol* 24 (19): 2998-3006, 2006
95. MANSER RENÉE AU: WRIGHT GAVIN AU: HART DAVID AU: BYRNES GRAHAM AU: CAMPBELL DON AU: WAINER ZOE AU. TORT SERA. *Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer 2005. DARE*. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* *Cochrane Review*
96. JOHNSTONE DW, BYHARDT RW, ETTINGER D, ET AL.: *Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (2): 365-9, 2002
97. TAYLOR NA, LIAO ZX, COX JD, ET AL.: *Equivalent outcome of patients with clinical Stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with concurrent chemoradiation compared with induction chemotherapy followed by surgical resection*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (1): 204-12, 2004
98. ALBAIN KS, CROWLEY JJ, TURISSI AT. *Concomitant cisplatin and etoposide with radiation for Stage III B, NSCLC's*. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 1997;16:446-52.
99. LOE JS, SCOTT C, KOMAKI R. *Concurrent chemoradiation with oral etoposide and cisplatin for inoperable NSCLC's*. *J Clin Oncol* 1996;14:1055-9.
100. SAUNDERS M, DISCHE S, BARRETT A, ET AL.: *Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee*. *Lancet* 350 (9072): 161-5, 1997
101. BURDETT S, STEWART L A, RYDZEWSKA L. *A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer 2006. DARE*. *Journal of Thoracic Oncology Abstract*

102. KELLY K, CHANSKY K, GASPAR LE, ET AL. *Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOGS0023*. J Clin Oncol 2008;26:2450–2456.
103. CURRAN WJ, SCOTT 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 nscl: RTOG 9410*. [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 22: A-2499, 2003.
104. SEIDENFELD J, SAMSON D J, BONNELL C J, ZIEGLER K M, ARONSON N . *Management of small cell lung cancer 2006*. HTA. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Full publication record
105. ROWELL NP, O'ROURKE NP: *Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev (4): CD002140, 2004
106. CERFOLIO RJ, BRYANT AS: *When is it best to repeat a 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan on patients with non-small cell lung cancer who have received neoadjuvant chemoradiotherapy?* Ann Thorac Surg 84 (4): 1092-7, 2007/ Miller JI Jr, Phillips TW: Neodymium:YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg 50 (2): 190-5; discussion 195-6, 1990
108. UNG YC, YU E, FALKSON C, ET AL.: *The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review*. Brachytherapy 5 (3): 189-202, 2006 Jul-Sept
109. MELL L K, MALIK R, KOMAKI R, MOVSAS B, SWANN R S, LANGER C, ANTONADOU D, KOUKOURAKIS M, MUNDT A. *Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis 2007*. DARE. J International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics Abstract
110. NARAYAN S, THOMAS CR JR: *Multimodality therapy for Pancoast tumor*. Nat Clin Pract Oncol 3 (9): 484-91, 2006.
111. RUSCH VW, PAREKH KR, LEON L, ET AL.: *Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus*. J Thorac Cardiovasc Surg 119 (6): 1147-53, 2000
112. KUNITOH H, KATO H, TSUBOI M, ET AL.: *Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806*. J Clin Oncol 26 (4): 644-9, 2008
113. RUSCH VW, GIROUX DJ, KRAUT MJ, ET AL.: *Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160)*. J Clin Oncol 25 (3): 313-8, 2007
114. SCHAKKE-KONNING, VANDER BOGAERT, DALESIO O. *Effects of concomitant cisplatin and radiation in locally advanced NSCLC's*. N Eng J Med 1992;326:524-30.
115. LODGE M, PIJLS-JOHANNESMA M, STIRK L, MUNRO A J, DE RUYSSCHER D, JEFFERSON T *A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer 2007*. DARE. Radiotherapy and Oncology Abstract
116. DESLAURIERS J, BRISSON J, CARTIER R, ET AL.: *Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection*. J Thorac Cardiovasc Surg 97 (4): 504-12, 1989
117. URSCHEL JD, URSCHEL DM, ANDERSON TM, ET AL.: *Prognostic implications of pulmonary satellite nodules: are the 1997 staging revisions appropriate?* Lung Cancer 21 (2): 83-7; discussion 89-91, 1998
118. BENNETT C L, SILVER S M, DJULBEGOVIC B, SAMARAS A T, BLAU C A, GLEASON K J, BARNATO S E, ELVERMAN K M, COURTNEY D M, MCKOY J M, EDWARDS B J, TIGUE C C, RAISCH D W, YARNOLD P R, DORR D A, KUZEL T M, TALLMAN M S, TRIFILIO S M, WEST D P, LAI S Y, HENKE M. *Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia 2008*. DARE. JAMA Abstract
119. FAIRCHILD A, HARRIS K, BARNES E, WONG R, LUTZ S, BEZJAK A, CHEUNG P, CHOW E.. *Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review 2008*. DARE. Journal of Clinical Oncology In process
120. MILLER JI JR, PHILLIPS TW: NEODYMIUM: YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg 50 (2): 190-5; discussion 195-6, 1990
121. DANSON S, MIDDLETON MR, O'BYRNE KJ, ET AL.: *Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma*. Cancer 98 (3): 542-53, 2003.

122. PFISTER DG, JOHNSON DH, AZZOLI CG, ET AL.: *American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003*. J Clin Oncol 22 (2): 330-53, 2004
123. SMIT EF, VAN MEERBEECK JP, LIANES P, ET AL.: *Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975*. J Clin Oncol 21 (21): 3909-17, 2003
124. KUBOTA K, WATANABE K, KUNITOH H, ET AL.: *Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group*. J Clin Oncol 22 (2): 254-61, 2004.
125. GEORGOULIAS V, ARDAVANIS A, AGELIDOU A, ET AL.: *Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial*. J Clin Oncol 22 (13): 2602-9, 2004
126. SANDLER AB, NEMUNAITIS J, DENHAM C, ET AL.: *Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 18 (1): 122-30, 2000
127. BEZJAK A, DIXON P, BRUNDAGE M, ET AL.: *Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54 (3): 719-28, 2002
128. SUNDSTRØM S, BREMNES R, AASEBØ U, ET AL.: *Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial*. J Clin Oncol 22 (5): 801-10, 2004
129. CHOY H, AERLEY W, DEVORE R. *Weekly paclitaxel and radiation for locally advanced NSCLC'S*. Proc Ann Soc Clin Oncol.1996;15:371-5.
130. PATCHELL RA, TIBBS PA, WALSH JW, ET AL.: *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain*. N Engl J Med 322 (8): 494-500, 1990.
131. MANDELL L, HILARIS B, SULLIVAN M, ET AL.: *The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone*. Cancer 58 (3): 641-9, 1986
132. LOEFFLER JS, KOOY HM, WEN PY, ET AL.: *The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery*. J Clin Oncol 8 (4): 576-82, 1990
133. DEANGELIS LM, MANDELL LR, THALER HT, ET AL.: *The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases*. Neurosurgery 24 (6): 798-805, 1989
134. ARBIT E, WROSKI M, BURT M, ET AL.: *The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer*. Cancer 76 (5): 765-73, 1995
135. PIGNON JP, ARRIAGADA R, IHDE DC, ET AL.: *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. N Engl J Med 327 (23): 1618-24, 1992
136. WARDE P, PAYNE D: *Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis*. J Clin Oncol 10 (6): 890-5, 1992
137. CALMON G, HERNDON J, COOPER R. *Radiosensitisation with carboplatin in Stage III NSCLC's*. J Clin Oncol 1999;17:4-8.
138. LIM E, HARRIS G, PATEL A, ADACHI I, EDMONDS L, SONG F *Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials 2009*. DARE. Journal of Thoracic Oncology Abstract
139. AUPÉRIN A, ARRIAGADA R, PIGNON JP, 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 (7): 476-84, 1999
140. SLOTMAN B, FAIVRE-FINN C, KRAMER G, ET AL.: *Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer*. N Engl J Med 357 (7): 664-72, 2007
141. HAWKINS N, SCOTT DA, WOODS BS, THATCHER N. *No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data 2009*. DARE. Value in Health Abstract
142. LASSEN U, OSTERLIND K, HANSEN M, ET AL.: *Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years--an analysis of 1,714 consecutive patients*. J Clin Oncol 13 (5): 1215-20, 1995

143. FRY WA, MENCK HR, WINCHESTER DP: *The National Cancer Data Base report on lung cancer*. Cancer 77 (9): 1947-55, 1996
144. O'ROURKE NOELLE AU: ROQUÉ I FIGULS MARTA AU: FARRÉ BERNADÓ NURIA AU: MACBETH FERGUS. *Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer 2010*. DARE. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews Cochrane Review
145. FUENTES RAFEL AU: BONFILL COSP XAVIER AU: EXPÓSITO HERNANDEZ JOSÉ. *Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer 2006*. DARE. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews Cochrane Review
146. FURUSEK, FUKUOKA M, TAKADAY. *Phase III study of concurrent and sequential chemoradiotherapy in unresectable NSCLC's*. J Clin Oncol 1999;18:458-62.
147. PIJLS-JOHANNESMA MADELON AU: GRUTTERS JANNEKE AU: LAMBIN PHILIPPE AU: DE RUYSSCHER DIRK K M . *Particle therapy versus conventional radiotherapy for lung cancer 2009*. DARE. Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols Cochrane Review
148. FRIED DB, MORRIS DE, POOLE C, 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 (23): 4837-45, 2004
149. SPIRO SG, JAMES LE, RUDD RM, ET AL.: *Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis*. J Clin Oncol 24 (24): 3823-30, 2006
150. DE RUYSSCHER D, PIJLS-JOHANNESMA M, VANSTEENKISTE J, ET AL.: *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 17 (4): 543-52, 2006
151. DE RUYSSCHER D, PIJLS-JOHANNESMA M, BENTZEN SM, ET AL.: *Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 24 (7): 1057-63, 2006
152. TURRISI AT 3RD, 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 340 (4): 265-71, 1999
153. BOGART JA, HERNDON JE 2ND, LYSS AP, ET AL.: *70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 (2): 460-8, 2004
154. URBAN T, LEBEAU B, CHASTANG C, ET AL.: *Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer*. Arch Intern Med 153 (3): 384-7, 1993
155. WÜRSCHMIDT F, BÜNEMANN H, HEILMANN HP: *Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33 (1): 77-82, 1995
156. SAUSE W, KOLESAR P, TAYLOR S IV, ET AL. *Final results of phase III trial in regionally advanced nresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group*. Chest. 2000;117:358 -364.
157. AUUPERIN A, LE PECHOUX C, PIGNON J P, KONING C, JEREMIC B, CLAMON G, EINHORN L, BALL D, TROVO M G, GROEN H J, BONNER J A, LE CHEVALIER T, ARRIAGADA R. *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 2006*. DARE. Annals of Oncology Abstract 157/N
158. CULL A, GREGOR A, HOPWOOD P, ET AL.: *Neurological and cognitive impairment in long-term survivors of small cell lung cancer*. Eur J Cancer 30A (8): 1067-74, 1994
159. BYHARDT RW, MARTIN L, PAJAK TF, ET AL. *The influence of field size and other treatment factors on pulmonary toxicity following hyperfractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27:537-544.
160. PIJLS-JOHANNESMA M, DE RUYSSCHER D, VANSTEENKISTE J, KESTER A, RUTTEN I, LAMBIN P. *Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials 2007*. DARE. Cancer Treatment Reviews Cochrane based review
161. COORY M, GKOLIA P, YANG I A, BOWMAN R V, FONG K M. *Systematic review of multidisciplinary teams in the management of lung cancer 2008*. DARE. Lung Cancer Abstract.

162. NUGENT JL, BUNN PA JR, MATTHEWS MJ, ET AL.: *CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival*. *Cancer* 44 (5): 1885-93, 1979
163. *Medidas de concordancia: el índice de Kappa*. Autores: López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández, S.Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo. A Coruña (España). *Cad Aten Primaria* 1999; 6: 169-171. Actualización 24/09/2001. obtenido en la red el 20 de julio de 2010.
164. *Medidas de concordancia para variables cualitativas*. Asociación de la Sociedad española de hipertensiónLiga española para la lucha contra la hipertensión arterial. Preparado por Luis M. Molinero (Alce Ingeniería)CorreoE: bioestadistica@alceingenieria.net. Septiembre 2001. Actualizado Diciembre 2001. obtenido en la red el 20 de julio de 2010.
165. BOB PHILLIPS, CHRIS BALL, DAVE SACKETT, DOUG BADENOCH, SHARON STRAUS, BRIAN HAYNES, MARTIN DAWES, JEREMY HOWICK MARZO 2009. Centro para la Medicina Basada en la Evidencia británico (CEBM (Centre for Evidence Based Medicine), Universidad de Oxford, última edición de 10 de junio de 2010), obtenido en la red, el día 4 de julio de 2010, en la dirección <http://www.cebm.de> de Oxford
166. "Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews", CRD Report n° 4, 2ª edición, realizado por Khalid S Khan y cols del CRD (NHS Centre for Reviews and Dissemination, Universidad de York). <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>.
167. REVISORES COCHRANE. *Manual 4.1.6. Actualización enero de 2003*. © *The Cochrane Collaboration, 2003*. Clarke M, Oxman AD, editores. *Manual de Revisores Cochrane 4.1.6 [actualización enero de 2003]*. <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm> (con acceso el 31 de enero de 2003).
168. JEMAL, A, SIEGEL R, XU J, WARD E. *Cancer Statistics, 2010* 2010 American Cancer Society, Inc doi:10.1002/caac.20073, obtenida en la red en la dirección: <http://cajournal.org> y en <http://cacancerjournal.org>
169. JEREMIC B, MILICIC B. *Influence of interfraction interval on local tumor control in patients with limited-disease small-cell lung cancer treated with radiochemotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun 1;68(2):426-32. Epub 2007 Feb 15.
170. FOURNEL P, ROBINET G, THOMAS P, SOUQUET PJ, LÄONA H, VERGNENÄGRE A, DELHOUME JY, LE TREUT J, SILVANI JA, DANSIN E, BOZONNAT MC, DAURÃOS JP, MORNEX F, PÉROL M; *Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5910-7. Epub 2005 Aug 8.
171. BLACKSTOCK AW, BOGART JA, MATTHEWS C, LOVATO JF, MCCOY T, LIVENGOOD K, HO C, WHITE D, ATKINS JN, MILLER AA. *Split-course versus continuous thoracic radiation therapy for limited-stage small-cell lung cancer: final report of a randomized phase III trial*. *Clin Lung Cancer*. 2005 Mar;6(5):287-92..
172. ZATLOUKAL P, PETRUZELKA L, ZEMANOVA M, HAVEL L, JANKU F, JUDAS L, KUBIK A, KREPELA E, FIALA P, PECEN L. *Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study*. *Lung Cancer*. 2004 Oct;46(1):87-98.
173. SCHILD SE, BONNER JA, SHANAHAN TG, BROOKS BJ, MARKS RS, GEYER SM, HILLMAN SL, FARR GH JR, TAZELAAR HD, KROOK JE, GEOFFROY FJ, SALIM M, ARUSELL RM, MAILLIARD JA, SCHAEFER PL, JETT JR. *Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 15;59(4):943-51.
174. SHARMA S, SHARMA R, BHOWMIK KT. *Sequential chemoradiotherapy versus radiotherapy in the management of locally advanced non-small-cell lung cancer*. *Adv Ther*. 2003 Jan-Feb;20(1):14-9.
175. KIM TY, YANG SH, LEE SH, PARK YS, IM YH, KANG WK, HA SH, PARK CI, HEO DS, BANG YJ, KIM NK. *A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced non-small-cell lung cancer*. *Am J Clin Oncol*. 2002 Jun;25(3):238-43.
176. Antonadou D *Radiotherapy or chemotherapy followed by radiotherapy with or without amifostine in locally advanced lung cancer*. *Semin Radiat Oncol*. 2002 Jan;12(1 Suppl 1):50-8.
177. FENG QF, WANG M, WANG LJ, YANG ZY, ZHANG YG, ZHANG DW, YIN WB. *A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):925-9.
178. TAKITA H, SHIN KH, SOH AY, YI WS, WILDING G. *Induction therapy of loco-regional non-small-cell lung cancer with reliable response and low toxicity (low dose radiotherapy sensitizes tumor to subsequent chemotherapy?)*. *Lung Cancer*. 2009 Mar;63(3):387-92. Epub 2008 Aug 3
179. DASGUPTA A, DASGUPTA C, BASU S, MAJUMDAR A. *A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung*. *J Cancer Res Ther*. 2006 Apr-Jun;2(2):47-51.

180. YUAN S, SUN X, LI M, YU J, REN R, YU Y, LI J, LIU X, WANG R, LI B, KONG L, YIN Y. *A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer*. Am J Clin Oncol. 2007 Jun;30(3):239-44.
181. BELDERBOS J, UITTERHOEVE L, VAN ZANDWIJK N, BELDERBOS H, RODRIGUS P, VAN DE VAART P, PRICE A, VAN WALREE N, LEGRAND C, DUSSENNE S, BARTELINK H, GIACCONE G, KONING C; EORTC LCG AND RT GROUP. *Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973)*. Eur J Cancer. 2007 Jan;43(1):114-21. Epub 2006 Nov 3.
182. KOMAKI R, LEE JS, KAPLAN B, ALLEN P, KELLY JF, LIAO Z, STEVENS CW, FOSSELLA FV, ZINNER R, PAPANIMITRAKOPOULOU V, KHURI F, GLISSON B, PISTERS K, KURIE J, HERBST R, MILAS L, RO J, THAMES HD, HONG WK, COX JD. *Randomized phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favorable performance status inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: preliminary results*. Semin Radiat Oncol. 2002 Jan;12(1 Suppl 1):46-9.
183. PERRY MC, KOHMAN LJ, BONNER JA, GU L, WANG X, VOKES EE, GREEN MR. *A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734*. Clin Lung Cancer. 2007 Jan;8(4):268-72.
184. GUERRIERI M, WONG K, RYAN G, MILLWARD M, QUONG G, BALL DL. *A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung*. Lung Cancer. 2004 Oct;46(1):107-11.
185. BALL D, SMITH J, WIRTH A, MAC MANUS M. *Failure of T stage to predict survival in patients with non-small-cell lung cancer treated by radiotherapy with or without concomitant chemotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Nov 15;54(4):1007-13.
186. BERGHMANS T, VAN HOUTTE P, PAESMANS M, GINER V, LECOMTE J, KOUMAKIS G, RICHEZ M, HOLBRECHTS S, ROELANDTS M, MEERT AP, ALARD S, LECLERCQ N, SCULIER JP. *A phase III randomised study comparing concomitant radiochemotherapy as induction versus consolidation treatment in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer*. Lung Cancer. 2009 May;64(2):187-93. Epub 2008 Sep 19.
187. ROSENTHAL DI, FULLER CD, MACHTAY M, ALGAZY KM, MEYER DM, KAISER LR, YARDLEY DA, LOIACANO ME, CARBONE DP. *Phase I study of Paclitaxel given by seven-week continuous infusion concurrent with radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol. 2006 Jan;1(1):38-45.
188. SCAGLIOTTI GV, SZCZESNA A, RAMLAU R, CARDENAL F, MATTSON K, VAN ZANDWIJK N, PRICE A, LEBEAU B, DEBUS J, MANEGOLD C. *Docetaxel-based induction therapy prior to radiotherapy with or without docetaxel for non-small-cell lung cancer*. Br J Cancer. 2006 May 22;94(10):1375-82.
189. ANTONADOU D, PETRIDIS A, SYNODINO M, THROUVALAS N, BOLANOS N, VESLEMES M, SAGRIOTIS A. *Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer*. Semin Oncol. 2003 Dec;30(6 Suppl 18):2-9.
190. ANTONADOU D, THROUVALAS N, PETRIDIS A, BOLANOS N, SAGRIOTIS A, SYNODINO M. *Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Oct 1;57(2):402-8.
191. KOMAKI R, SEIFERHELD W, ETTINGER D, LEE JS, MOVSAS B, SAUSE W. *Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: long-term follow-up of RTOG 92-04*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jul 1;53(3):548-57.
192. SENKUS-KONEFKA E, DZIADZIUSZKO R, BEDNARUK-MĄ, YĄ, SKI E, PLISZKA A, KUBRAK J, LEWANDOWSKA A, MAŁACHOWSKI K, WIERZCHOWSKI M, MATECKA-NOWAK M, JASSEM J. *A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC)* Br J Cancer. 2005 Mar 28;92(6):1038-45.
193. MEHTA MP, RODRIGUS P, TERHAARD CH, RAO A, SUH J, ROA W, SOUHAMI L, BEZJAK A, LEIBENHAUT M, KOMAKI R, SCHULTZ C, TIMMERMAN R, CURRAN W, SMITH J, PHAN SC, MILLER RA, RENSCHLER MF. *Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases*. J Clin Oncol. 2003 Jul 1;21(13):2529-36.
194. HIROTA S, TSUJINO K, ENDO M, ET AL. *Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non-small-cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51:291-295.

195. MCJURY M, FISHER PM, PLEDGE S, BROWN G, ANTHONY C, HATTON MQ, CONWAY J, ROBINSON MH. *The impact of virtual simulation in palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer*. *Radiother Oncol*. 2001 Jun;59(3):311-8.
196. SCULIER JP, LAFITTE JJ, BERGHMANS T, VAN HOUTTE P, LECOMTE J, THIRIAUX J, EFREMIDIS A, KOUMAKIS G, GINER V, RICHEZ M, CORHAY JL. *A phase III randomised study comparing two different dose-intensity regimens as induction chemotherapy followed by thoracic irradiation in patients with advanced locoregional non-small-cell lung cancer*. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):399-409.
197. SAGAWA M, SATO M, FUJIMURA S, USUDA K, KONDO T, TANITA T, TAKAHASHI S, ONO S, MATSUMURA Y, HANDA M, SAITO Y. *A randomized trial of postoperative CDDP-based chemotherapy/chemoradiotherapy vs short-term immunochemotherapy in lung cancer*. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 41(6)(pp 935-939), 2000.
198. ISAKOVIC-VIDOVIC S, RADOSEVIC-JELIC L, BOROJEVIC N. *Combined chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer*. *Journal of B.U.ON.* 7(1)(pp 47-51), 2002.
199. 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*. *Journal of International Medical Research*. 32(4)(pp 375-383), 2004.
200. BELANI C.P, WANG W, JOHNSON D.H, WAGNER H, SCHILLER J, VEEDER M, MEHTA M. *Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): Induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer*. *Journal of Clinical Oncology*. 23(16)(pp 3760-3767), 2005.
201. REINFUSS M, SKOLYSZEWSKI J, KOWALSKA T, GLINSKI B, DYMEK P, WALASEK T, KOJS Z, SKOTNICKI P, MICHALAK A. *Evaluation of efficacy of combined chemoradiotherapy in locoregional advanced, inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (clinical randomized trial)*. *Nowotwory*. 55(3)(pp 200-206), 2005.
202. ATAGI S, KAWAHARA M, TAMURA T, NODA K, WATANABE K, YOKOYAMA A, SUGIURA T, SENBA H, ISHIKURA S, IKEDA H, ISHIZUKA N, SAIJO N. *Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812)*. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 35(4)(pp 195-201), 2005.
203. HUBER R.M, FLENTJE M, SCHMIDT M, POLLINGER B, GOSSE H, WILLNER J, ULM K. *Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: Study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group*. *Journal of Clinical Oncology*. 24(27)(pp 4397-4404), 2006.
204. VOKES E.E, HERNDON II J.E, KELLEY M.J, CICCHETTI M.G, RAMNATH N, NEILL H, ATKINS J.N, WATSON D.M, AKERLEY W, GREEN M.R. *Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and leukemia group B*. *Journal of Clinical Oncology*. 25(13)(pp 1698-1704), 2007.
205. STINCHCOMBE T.E, HODGSON L, HERNDON II J.E, KELLEY M.J, CICCHETTI M.G, RAMNATH N, NIELL H.B, ATKINS J.N, AKERLEY W, GREEN M.R, VOKES E.E. *Treatment outcomes of different prognostic groups of patients on Cancer and Leukemia Group B trial 39801: Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*. 4(9)(pp 1117-1125), 2009.
206. VOKES E.E. *Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer*. *Oncologist*. 6 (SUPPL. 1)(pp 25-27), 2001.
207. LAU D, LEIGH B, GANDARA D, EDELMAN M, MORGAN R, ISRAEL V, LARA P, WILDER R, RYU J, DOROSHOW J. *Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III non-small-cell lung cancer: A California cancer consortium phase II trial*. *Journal of Clinical Oncology*. 19(2)(pp 442-447), 2001.
208. FRIEDEL G, HRUSKA D, BUDACH W, WOLF M, KYRISS T, HURTGEN M, EULENBRUCH H.-P, DIERKESMANN R, TOOMES H. *Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer*. *Lung Cancer*. 30(3) (pp 175-185), 2000.
209. KUBOTA K, TAMURA T, FUKUOKA M, FURUSE K, IKEGAMI H, ARIYOSHI Y, KURITA Y, SAIJO N. *Phase II study of concurrent chemotherapy and radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Long-term follow-up results*. *Japan Clinical Oncology Group Protocol 8902*. *Annals of Oncology*. 11(4)(pp 445-450), 2000.

210. ULUTIN H.C. GUDEN M. OYSUL K. SURENKOK S. PAK Y. *Split-course radiotherapy with or without concurrent or sequential chemotherapy in non-small cell lung cancer*. Radiation Medicine - Medical Imaging and Radiation Oncology. 18(2)(pp 93-96), 2000
211. RATANATHARATHORN V. KRAIPIBOON P. MAOLEEKOONPAIROJ S. CHEIRSILPA A. SRIMUNINIMIT V. LERTSANGUANSINCHAI P. LORVIDHAYA V. SIRACHAINAN E. PHROMRATANAPONGSE P. TANGKARATT S. PATTARANUTAPORN P. *Phase II study of concurrent chemoradiotherapy for inoperable (Bulky) stage III (A/B) non-small cell lung cancer (NSCLC): A preliminary report*. Journal of the Medical Association of Thailand. 83(1)(pp 85-92), 2000.
212. BALDINI E. SILVANO G. TIBALDI C. CAMPOCCIA S. CIONINI L. CONTE P. *Sequential chemoradiation therapy with vinorelbine, ifosfamide, and cisplatin in stage IIIB non-small cell lung cancer: A phase II study*. Seminars in Oncology. 27(1 SUPPL. 2)(pp 28-32), 2000.
213. RATTO G.B. CAFFERATA M.A. SCOLARO T. BRUZZI P. ALLOISIO A. COSTA R. SPESSA E. SEMINO C. MELIOLI G. *Phase II study of combined immunotherapy, chemotherapy, and radiotherapy in the postoperative treatment of advanced non-small-cell lung cancer*. Journal of Immunotherapy. 23(1)(pp 161-167), 2000.
214. ROSENZWEIG KE, SIM SE, MYCHALCZAK B, ET AL. *Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with threedimensional conformal radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:681– 685.
215. ROBERT F. SPENCER S.A. CHILDS III H.A. ZHANG R. MEREDITH R.F. WHEELER R.H. HAWKINS M.H. CAREY D. *Concurrent chemoradiation therapy with cisplatin and paclitaxel for locally advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a phase I trial*. Lung Cancer. 37(2)(pp 189-199), 2002.
216. STAMATIS G. DJURIC D. EBERHARDT W. POTTKEN C. ZABOURA G. FECHNER S. FUJIMOTO T. *Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: An analysis of 350 operated patients*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 22(2)(pp 292-297), 2002.
217. BHATNAGAR A. FLICKINGER J.C. BAHRI S. DEUTSCH M. BELANI C. LUKETICH J.D. GREENBERGER J.S. *Update on results of multifield conformal radiation therapy of non-small-cell lung cancer using multileaf collimated beams*. Clinical Lung Cancer. 3(4)(pp 259-264), 2002.
218. AL-RUZZEH S. GEORGE S. BUSTAMI M. NAKAMURA K. ILSLEY C. *Amrani M. Institution Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus*. Annals of Thoracic Surgery. 73(5)(pp 1541-1544), 2002.
219. ADELSTEIN D.J. RICE T.W. RYBICKI L.A. GRESKOVICH J.F. CIEZKI J.P. CARROLL M.A. DECAMP M.M. *Accelerated hyperfractionated radiation, concurrent paclitaxel/cisplatin chemotherapy and surgery for stage III non-small cell lung cancer*. Lung Cancer. 36(2)(pp 167-174), 2002.
220. WERNER-WASIK M. AXELROD R.S. FRIEDLAND D.P. HAUCK W. ROSE L.J. CHAPMAN A.E. GRUBBS S. DESHIELDS M. CURRAN W.J. *Phase II: Trial of twice weekly amifostine in patients with non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy*. Seminars in Radiation Oncology. 12(1 SUPPL. 1)(pp 34-39), 2002.
221. WU H.-G. BANG Y.-J. CHOI E.K. AHN Y.C. KIM Y.W. LIM T.-H. SUH C. PARK K. PARK C.I. *Phase I study of weekly docetaxel and cisplatin concurrent with thoracic radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 52(1)(pp 75-80), 2002.
222. GANDARA D.R. CHANSKY K. ALBAIN K.S. LEIGH B.R. GASPAS L.E. LARA JR. P.N. BURRIS H. GUMERLOCK P. KUEBLER J.P. BEARDEN III J.D. CROWLEY J. LIVINGSTON R. *Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: Phase II southwest oncology group study S9504*. Journal of Clinical Oncology. 21(10)(pp 2004-2010), 2003.
223. MAC MANUS M.P. HICKS R.J. MATTHEWS J.P. MCKENZIE A. RISCHIN D. SALMINEN E.K. BALL D.L. *Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology. 21(7)(pp 1285-1292), 2003.
224. LEE S.-H. AHN Y.C. KIM H.J. LIM D.H. LEE S.I. NAM E. PARK S.H. PARK J. LEE K.-E. PARK J.O. KIM K. KIM W.S. JUNG C.W. IM Y.-H. KANG W.K. LEE M.H. PARK K. *Early concurrent chemoradiotherapy with prolonged oral etoposide and cisplatin for limited-stage small-cell lung cancer*. Japanese Journal of Clinical Oncology. 33(12)(pp 620-625), 2003.
225. ICHINOSE Y. FUKUYAMA Y. ASOH H. USHIJIMA C. OKAMOTO T. IKEDA J. OKAMOTO J. SAKAI M. *Induction Chemoradiotherapy and Surgical Resection for Selected Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer*. Annals of Thoracic Surgery. 76(6)(pp 1810-1814), 2003.
226. OHE Y. ISHIZUKA N. TAMURA T. SEKINE I. NISHIWAKI Y. SAIJO N. *Long-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: A retrospective*

- analysis of the data from Japan Clinical Oncology Group trials (JCOG0003A). *Cancer Science*. 94(8)(pp 729-734), 2003.
227. LU C. KOMAKI R. LEE J.S. SHIN D.M. PALMER J.L. COLDMAN B.J. PISTERS K.M. KURIE J.M. FOSSELLA F.V. GLISSON B.S. *A Phase I study of topotecan/paclitaxel alternating with etoposide/cisplatin and thoracic irradiation in patients with limited small cell lung cancer*. *Clinical Cancer Research*. 9(6)(pp 2085-2091), 2003.
 228. ULUTIN H.C. PAK Y. *Preliminary results of radiotherapy with or without weekly paclitaxel in locally advanced non-small cell lung cancer*. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 129(1)(pp 52-56), 2003.
 229. EDELMAN M.J. CHANSKY K. GASPAR L.E. LEIGH B. WEISS G.R. TAYLOR S.A. CROWLEY J. LIVINGSTON R. GANDARA D.R. *Phase II trial of cisplatin/etoposide and concurrent radiotherapy followed by paclitaxel/carboplatin consolidation for limited small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group 9713*. *Journal of Clinical Oncology*. 22(1)(pp 127-132), 2004.
 230. KAPLAN B. ALTYNBAS M. EROGLU C. KARAHACIOGLU E. ER O. OZKAN M. BILGIN M. CANOZ O. GULMEZ I. GULEC M. *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)*. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 27(6)(pp 603-610), 2004.
 231. LE Q.-T. MCCOY J. WILLIAMSON S. RYU J. GASPAR L.E. EDELMAN M.J. DAKHIL S.R. SIDES S.D. CROWLEY J.J. GANDARA D.R. *Phase I study of tirapazamine plus cisplatin/etoposide and concurrent thoracic radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer (S0004): A southwest oncology group study*. *Clinical Cancer Research*. 10(16)(pp 5418-5424), 2004.
 232. TADA T. MINAKUCHI K. MATSUI K. KIN H. NISHIGUCHI T. FUKUDA H. *A single institutional subset analysis of the WJLCG study comparing concurrent and sequential chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer*. *Radiation Medicine - Medical Imaging and Radiation Oncology*. 22(3)(pp 163-167), 2004.
 233. ARGIRIS A. LIPTAY M. LACOMBE M. MARYMONT M. KIES M.S. SUNDARESAN S. MASTERS G. *A phase I/II trial of induction chemotherapy with carboplatin and gemcitabine followed by concurrent vinorelbine and paclitaxel with chest radiation in patients with stage III non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*. 45(2)(pp 243-253), 2004.
 234. ICHINOSE Y. NAKAI Y. KUDOH S. SEMBA H. YOSHIDA S. NUKIWA T. YAMAMOTO H. YAMANE Y. NIITANI H. *Uracil/tegafur plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: A multi-institutional phase II trial*. *Clinical Cancer Research*. 10(13)(pp 4369-4373), 2004.
 235. KATAYAMA H. UEOKA H. KIURA K. TABATA M. KOZUKI T. TANIMOTO M. FUJIWARA T. TANAKA N. DATE H. AOE M. SHIMIZU N. TAKEMOTO M. HIRAKI Y. *Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer*. *British Journal of Cancer*. 90(5)(pp 979-984), 2004.
 236. WIRTH L.J. CARTER M.R. JANNE P.A. JOHNSON B.E. *Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy*. *Lung Cancer*. 44(2)(pp 213-220), 2004.
 237. MACHTAY M. LEE J.H. STEVENSON J.P. SHRAGER J.B. ALGAZY K.M. TREAT J. KAISER L.R. *Two commonly used neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced stage III non-small cell lung carcinoma: Long-term results and associations with pathologic response*. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 127(1)(pp 108-113), 2004.
 238. SAKAI H. YONEDA S. KOBAYASHI K. KOMAGATA H. KOSAIHIRA S. KAZUMOTO T. SAITO Y. *Phase II study of bi-weekly docetaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy with docetaxel plus carboplatin for stage III unresectable non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*. 43(2)(pp 195-201), 2004.
 239. RAKOVITCH E. TSAO M. UNG Y. PIGNOL J.-P. CHEUNG P. CHOW E. *Comparison of the efficacy and acute toxicity of weekly versus daily chemoradiotherapy for non-small-cell lung cancer: A meta-analysis*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 58(1)(pp 196-203), 2004. .
 240. DIVERS S.G. SPENCER S.A. CAREY D. BUSBY E.M. HYATT M.D. ROBERT F. *Phase I/IIa study of cisplatin and gemcitabine as induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and paclitaxel for locally advanced non-small-cell lung cancer*. *Journal of Clinical Oncology*. 23(27)(pp 6664-6673), 2005.

241. HAN J.-Y. CHO K.H. LEE D.H. KIM H.Y. KIM E.-A. LEE S.Y. LEE J.S. *Phase II study of irinotecan plus cisplatin induction followed by concurrent twice-daily thoracic irradiation with etoposide plus cisplatin chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology. 23(15)(pp 3488-3494), 2005.
242. MOVSAS B. SCOTT C. LANGER C. WERNER-WASIK M. NICOLAOU N. KOMAKI R. MACHTAY M. SMITH C. AXELROD R. SARNA L. WASSERMAN T. BYHARDT R. *Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology Group trial 98-01*. Journal of Clinical Oncology. 23(10)(pp 2145-2154), 2005.
243. CHOY H. NABID A. STEA B. SCOTT C. ROA W. KLEINBERG L. AYOUB J. SMITH C. SOUHAMI L. HAMBURG S. SPANOS W. KREISMAN H. BOYD A.P. CAGNONI P.J. CURRAN W.J. *Phase II multicenter study of induction chemotherapy followed by concurrent efaproxiral (RSR13) and thoracic radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology. 23(25)(pp 5918-5928), 2005.
244. BELANI C.P. CHOY H. BONOMI P. SCOTT C. TRAVIS P. HALUSCHAK J. CURRAN JR. W.J. *Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol*. Journal of Clinical Oncology. 23(25)(pp 5883-5891), 2005.
245. ORAL E.N. AYDINER A. ERALP Y. TOPUZ E. *Induction and concurrent chemotherapy with concomitant boost radiotherapy in non-small cell lung cancer*. Medical Oncology. 22(4)(pp 367-374), 2005.
246. DONG W.K. SHYR Y. CHEN H. AKERLEY W. JOHNSON D.H. CHOY H. *Response to combined modality therapy correlates with survival in locally advanced non-small-cell lung cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 63(4)(pp 1029-1036), 2005.
247. MICHAEL M. WIRTH A. BALL D.L. MACMANUS M. RISCHIN D. MILESHKIN L. SOLOMON B. MCKENDRICK J. MILNER A.D. *A phase I trial of high-dose palliative radiotherapy plus concurrent weekly Vinorelbine and Cisplatin in patients with locally advanced and metastatic NSCLC*. British Journal of Cancer. 93(6)(pp 652-661), 2005.
248. YADAV B.S. GHOSHAL S. SHARMA S.C. BEHERA D. KAPOOR V. *Radiotherapy versus weekly concomitant cisplatin in locally advanced non-small cell lung cancer - A pilot study*. Bulletin, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh. 39(2)(pp 75-80), 2005
249. SAYNAK M. AKSU G. FAYDA M. KAYTAN E. ORAL E. GUROCAK S. KIZIR A. KARADENIZ A. *The results of concomitant and sequential chemoradiotherapy with cisplatin and etoposide in patients with locally advanced non-small cell lung cancer*. Journal of B.U.ON.. 10(2)(pp 213-218), 2005..
250. CAO K.-J. HUANG H.-Y. TU M.-C. PAN G.-Y. *Long-term results of prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer in complete remission*. Chinese Medical Journal. 118(15)(pp 1258-1262), 2005.
251. BYRNE M.J. PHILLIPS M. POWELL A. CAMERON F. JOSEPH D. SPRY N. DEWAR J. VAN HAZEL G. BUCK M. LUND H. DE MELKER Y. NEWMAN M. *Cisplatin and gemcitabine induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy or surgery for locally advanced non-small cell lung cancer*. Internal Medicine Journal. 35(6)(pp 336-342), 2005
252. WAKELEE H.A. STEPHENSON P. KELLER S.M. WAGNER H. HERSKOVIC A. KOMAKI R. MARKS R.S. PERRY M.C. LIVINGSTON R.B. JOHNSON D.H. *Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590*. Lung Cancer. 48(3)(pp 389-397), 2005.
253. MACHTAY M. WASHAM C. DEVINE P. *Pilot study of accelerated radiotherapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer*. Seminars in Oncology. 32(SUPPL. 3)(pp S9-S12), 2005.
254. KIM Y.S. YOON S.M. CHOI E.K. YI B.Y. KIM J.H. AHN S.D. LEE S.-W. SHIN S.S. LEE J.S. SUH C. KIM S.-W. KIM D.S. KIM W.S. PARK H.J. PARK C.I. *Phase II study of radiotherapy with three-dimensional conformal boost concurrent with paclitaxel and cisplatin for Stage IIIB non-small-cell lung cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 62(1)(pp 76-81), 2005.
255. SEKINE I. NOKIHARA H. SUMI M. SAIJO N. NISHIWAKI Y. ISHIKURA S. MORI K. TSUKIYAMA I. TAMURA T. *Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology. 1(8)(pp 810-815), 2006.
256. AKYUREK S. ONAL C. CAGAR A. HICSONMEZ A. ANDRIEU M.N. KURTMAN C. *Mid-course thoracic radiotherapy with cisplatin-etoposide chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer*. Medical Oncology. 23(4)(pp 499-505), 2006.
257. DAVIES A.M. CHANSKY K. LAU D.H.M. LEIGH B.R. GASPAR L.E. WEISS G.R. WOZNIAC A.J. CROWLEY J.J. GANDARA D.R. *Phase II study of consolidation paclitaxel after concurrent chemoradiation in poor-risk*

- stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S9712.* Journal of Clinical Oncology. 24(33)(pp 5242-5246), 2006.
258. WANG S. LIAO Z. WEI X. LIU H.H. TUCKER S.L. HU C.-S. MOHAN R. COX J.D. KOMAKI R. *Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT).* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 66(5)(pp 1399-1407), 2006.
259. KELSEY C.R. CLOUGH R.W. MARKS L.B. *Local recurrence following initial resection of NSCLC: Salvage is possible with radiation therapy.* Cancer Journal. 12(4)(pp 283-288), 2006.
260. KLAUTKE G. FAHNDRICH S. SEMRAU S. BUSCHER C. VIRCHOW C. FIETKAU R. *Simultaneous chemoradiotherapy with irinotecan and cisplatin in limited disease small cell lung cancer: A phase I study.* Lung Cancer. 53(2)(pp 183-188), 2006.
261. FUJITA S. KATAKAMI N. TAKAHASHI Y. HIROKAWA K. IKEDA A. TABATA C. MIO T. MISHIMA M. *Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer.* European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 29(6)(pp 896-901), 2006.
262. SUNPAWERAVONG P. MAGREE L. RABINOVITCH R. BUNN P. KELLY K. *A phase I/II study of docetaxel, etoposide, and carboplatin before concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and etoposide in limited-stage small cell lung cancer.* Investigational New Drugs. 24(3)(pp 213-221), 2006.
263. BECKMANN G. FIETKAU R. HUBER R.M. KLEINE P. SCHMIDT M. SEMRAU S. AUBERT D. FITTIPALDO A. FLENTJE M. *Oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A feasibility study.* Onkologie. 29(4)(pp 137-142), 2006.
264. LEE H.-W. CHOI J.-H. LIM H.-Y. PARK J.S. KIM H.C. KANG S. OH Y.T. CHUN M. SHEEN S.S. OH Y.J. PARK K.J. HWANG S.C. *The addition of induction chemotherapy with etoposide, ifosfamide, and cisplatin failed to improve therapeutic outcome of concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer - Single institution retrospective analysis.* Neoplasma. 53(1)(pp 30-36), 2006.
265. EL SHAROUNI S.Y. KAL H.B. BATTERMANN J.J. SCHRAMMEL F.M.N.H. *Sequential versus concurrent chemoradiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer.* Anticancer Research. 26(1 B)(pp 495-505), 2006.
266. POTTGEN C. LEVEGRUN S. THEEGARTEN D. MARNITZ S. GREHL S. PINK R. EBERHARDT W. STAMATIS G. GAULER T. ANTOCH G. BOCKISCH A. STUSCHKE M. *Value of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy.* Clinical Cancer Research. 12(1)(pp 97-106), 2006.
267. YAMAMOTO Y. NISHIYAMA Y. MONDEN T. SASAKAWA Y. OHKAWA M. GOTOH M. KAMEYAMA K. HABA R. *Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 33(2)(pp 140-147), 2006.
268. POTTGEN C. EBERHARDT W. GRANNASS A. KORFEE S. STUBEN G. TESCHLER H. STAMATIS G. WAGNER H. PASSLICK B. PETERSEN V. BUDACH V. WILHELM H. WANKE I. HIRCHE H. WILKE H.-J. STUSCHKE M. *Prophylactic Cranial Irradiation in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Results from a German Multicenter Randomized Trial.* Journal of Clinical Oncology. 25(31)(pp 4987-4992), 2007.
269. HAIDER N. SHAHARYAR RASUL S. UR REHMAN E. ALLAUDIN Z. MUHAMMAD A. *A phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy and concurrent thoracic radiation in squamous cell carcinoma of lung.* Pakistan Journal of Medical Sciences. 23(5)(pp 698-702), 2007.
270. JEONG E.L. HEE S.P. SUNG S.J. JU O.K. MOON J.C. JIN H.K. CHOONG S.L. SUN Y.K. *Phase II study of induction irinotecan + cisplatin chemotherapy followed by concurrent irinotecan + cisplatin plus twice-daily thoracic radiotherapy.* Tuberculosis and Respiratory Diseases. 63(2)(pp 154-164), 2007.
271. GIORGIO C.G. PAPPALARDO A. RUSSO A. SANTINI D. DI ROSA C. DI SALVO C. CASTORINA S. MARLETTA F. BELLISSIMA G. PALERMO N. SCUDERI C. BORDONARO R. *A phase II study of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer.* Anti-Cancer Drugs. 18(6)(pp 713-719), 2007.
272. SHAIKH A.Y. HARAF D.J. SALAMA J.K. SALGIA R. HOFFMAN P.C. FERGUSON M.K. *Connell P.P. Chemotherapy and high dose radiotherapy followed by resection for locally advanced non small cell lung cancers.* American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 30(3)(pp 258-263), 2007.

273. JAZIEH A.R. YOUNAS A. SAFA M. REDMOND K. BUNCHER R. HOWINGTON J. *Phase I clinical trial of concurrent paclitaxel, carboplatin, and external beam chest irradiation with glutamine in patients with locally advanced non-small cell lung cancer*. *Cancer Investigation*. 25(5)(pp 294-298), 2007.
274. MILLER A.A. WANG X.F. BOGART J.A. HODGSON L.D. LIMA C.M.S.R. RADFORD J.E. VOKES E.E. GREEN M.R. *Phase II trial of paclitaxel-topotecan-etoposide followed by consolidation chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: CALGB 30002*. *Journal of Thoracic Oncology*. 2(7)(pp 645-651), 2007..
275. SEKINE I. SUMI M. ITO Y. KATO T. FUJISAKA Y. NOKIHARA H. YAMAMOTO N. KUNITOH H. OHE Y. TAMURA T. *Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin, paclitaxel, and thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer*. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 37(3)(pp 175-180), 2007.
276. RUSU P. CIULEANU T.E. CERNEA D. PELAU D. GAAL V. CEBOTARU C. GUTTMAN T. TODOR N. GHILEZAN N. *Concurrent chemoradiotherapy with vinorelbine and a platinum compound followed by consolidation chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: Preliminary results of a phase II study*. *Journal of B.U.ON.* 12(1)(pp 33-39), 2007.
277. YOKOMISE H. GOTOH M. OKAMOTO T. YAMAMOTO Y. ISHIKAWA S. NAKASHIMA T. MASUYA D. LIU D. HUANG C.-L. *Induction chemoradiotherapy (carboplatin-taxane and concurrent 50-Gy radiation) for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer*. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 133(5)(pp 1179-1185), 2007.
278. HANNA N. NEUBAUER M. YIANNOUTSOS C. MCGARRY R. ARSENEAU J. ANSARI R. REYNOLDS C. GOVINDAN R. MELNYK A. FISHER W. RICHARDS D. BRUETMAN D. ANDERSON T. CHOWHAN N. NATTAM S. MANTRAVADI P. JOHNSON C. BREEN T. WHITE A. EINHORN L. *Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology*. *Journal of Clinical Oncology*. 26(35)(pp 5755-5760), 2008.
279. NIHO S. KUBOTA K. YOH K. GOTO K. OHMATSU H. NIHEI K. SAIJO N. NISHIWAKI Y. *Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion*. *Journal of Thoracic Oncology*. 3(7)(pp 723-727), 2008.
280. KUYAMA S. HOTTA K. TABATA M. SEGAWA Y. FUJIWARA Y. TAKIGAWA N. KIURA K. UEOKA H. EGUCHI K. TANIMOTO M. *Impact of HER2 gene and protein status on the treatment outcome of cisplatin-based chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*. 3(5)(pp 477-482), 2008.
281. FOX J. FORD E. REDMOND K. ZHOU J. WONG J. SONG D.Y. *Quantification of Tumor Volume Changes During Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 74(2)(pp 341-348), 2009
282. NAKAMURA M. KOIZUMI T. HAYASAKA M. YASUO M. TSUSHIMA K. KUBO K. GOMI K. SHIKAMA N. *Cisplatin and weekly docetaxel with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced stage III non-small-cell lung cancer*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 63(6)(pp 1091-1096), 2009.
283. HIGGINS K. CHINO J.P. MARKS L.B. READY N. D'AMICO T.A. CLOUGH R.W. KELSEY C.R. *Preoperative Chemotherapy Versus Preoperative Chemoradiotherapy for Stage III (N2) Non-Small-Cell Lung Cancer*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 75(5)(pp 1462-1467), 2009
284. LE Q.-T.X. MOON J. REDMAN M. WILLIAMSON S.K. LARA JR. P.N. GOLDBERG Z. GASPAS L.E. CROWLEY J.J. MOORE JR. D.F. GANDARA D.R. *Phase II study of tirapazamine, cisplatin, and etoposide and concurrent thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: SWOG 0222*. *Journal of Clinical Oncology*. 27(18)(pp 3014-3019), 2009.
285. LIU M. ZHOU Y. HAN Q. GAO T. LUO Z. WANG W. *Whole brain radiotherapy concomitant or sequential Vm26/DDP in treating small cell lung cancer patients with brain metastases*. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*. 9(1)(pp 17-21), 2010.
286. EDELMAN M.J. BURROWS W. KRASNA M.J. BEDOR M. SMITH R. Suntharalingam M. *Phase I trial of carboplatin/paclitaxel/bortezomib and concurrent radiotherapy followed by surgical resection in Stage III non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*. 68(1)(pp 84-88), 2010.
287. TOMITA N. KODAIRA T. HIDA T. TACHIBANA H. NAKAMURA T. NAKAHARA R. INOKUCHI H. *The Impact of Radiation Dose and Fractionation on Outcomes for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 76(4)(pp 1121-1126), 2010.
288. CAI X.-W. XU L.-Y. WANG L. HAYMAN J.A. CHANG A.C. PICKENS A. CEASE K.B. ORRINGER M.B. KONG F.-M. *Comparative Survival in Patients With Postresection Recurrent Versus Newly Diagnosed Non-Small-Cell*

- Lung Cancer Treated With Radiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 76(4)(pp 1100-1105), 2010.
289. LI J. DAI C.-H. SHI S.-B. BAO Q.-L. YU L.-C. WU J.-R. *Induction concurrent chemoradiotherapy compared with induction radiotherapy for superior sulcus non-small cell lung cancer: A retrospective study*. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 6(1)(pp 57-65), 2010
 290. YAVUZ A.A. TOPKAN E. ONAL C. YAVUZ M.N. *Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small cell lung cancer: Outcome of recursive partitioning analysis group 1 patients*. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 27(1), 2008. Article Number: 80.
 291. TELL R. SEDERHOLM C. KLINTENBERG C. FRANKSSON L. BRANDEN E. HILLERDAL G. LONN U. LINDEN C.-J. EWERS S.-B. LAMBERG K. MRAZEK E. LODEN B. SJOGREN A. LINNE T. FRIESLAND S. SIRZEN F. *Multicentre phase II trial of paclitaxel and carboplatin with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer*. Anticancer Research. 28(5 B)(pp 2851-2857), 2008.
 292. BLANCO R. SOLE J. MONTESINOS J. MESIA C. ALGARA M. TERRASSA J. GAY M. DOMENECH M. BASTUS R. BOVER I. NOGUE M. VADELL C. *Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by concurrent chemoradiation with twice-weekly gemcitabine in unresectable stage III non-small cell lung cancer: Final results of a phase II study*. Lung Cancer. 62(1)(pp 62-71), 2008.
 293. HWANG I.G. AHN M.J. PARK B.B. AHN Y.C. HAN J. LEE S. KIM J. SHIM Y.M. AHN J.S. PARK K. *ERCC1 expression as a prognostic marker in N2(+) nonsmall-cell lung cancer patients treated with platinum-based neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy*. Cancer. 113(6)(pp 1379-1386), 2008.
 294. EDELMAN M.J. SUNTHARALINGAM M. BURROWS W. KWONG K.F. MITRA N. GAMLIEL Z. RILEY M. COOPER L.B. KENNEDY N.L. BUSKIRK S. HAUSNER P. DOYLE L.A. KRASNA M.J. *Phase I/II Trial of Hyperfractionated Radiation and Chemotherapy Followed by Surgery in Stage III Lung Cancer*. Annals of Thoracic Surgery. 86(3)(pp 903-910), 2008.
 295. YAP S.-P. LIM W.-T. FOO K.-F. HEE S.-W. LEONG S.-S. FONG K.-W. ENG P. HSU A.A.L. WEE J.T.S. AGASTHIAN T. KOONG H.-N. TAN E.-H. *Induction concurrent chemoradiotherapy using paclitaxel and carboplatin combination followed by surgery in locoregionally advanced non-small cell lung cancer - Asian experience*. Annals of the Academy of Medicine Singapore. 37(5)(pp 377-382), 2008.
 296. MANAPOV F. KLAUTKE G. FIETKAU R. *Prevalence of brain metastases immediately before prophylactic cranial irradiation in limited disease small cell lung cancer patients with complete remission to chemoradiotherapy: A single institution experience*. Journal of Thoracic Oncology. 3(6)(pp 652-655), 2008.
 297. NAITO Y. KUBOTA K. NIHEI K. FUJII T. YOH K. NIHO S. GOTO K. OHMATSU H. SAIJO N. NISHIWAKI Y. *Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology. 3(6)(pp 617-622), 2008.
 298. KAPPERS I. BELDERBOS J.S.A. BURGERS J.A. VAN ZANDWIJK N. GROEN H.J.M. KLOMP H.M. *Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: Favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients*. Lung Cancer. 59(3)(pp 385-390), 2008.
 299. LECHEVALIER TL, ARRAGADA R, QUOIX E, ET AL. *Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients*. J Natl Cancer Inst. 1991;83:417- 423.
 300. CHOONG N.W. VOKES E.E. HARAF D.J. TOTHY P.K. FERGUSON M.K. KASZA K. RUDIN C.M. HOFFMAN P.C. KRAUSS S.A. SZETO L. MAUER A.M. *Phase I study of induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy with irinotecan, carboplatin, and paclitaxel for stage III non-small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology. 3(1)(pp 59-67), 2008.
 301. KOSMIDIS P.A. FOUNTZILAS G. BAKA S. SAMANTAS E. DIMOPOULOS A.M. GOGAS H. SKARLOS D. PAPACOSTAS P. BOUKOVINAS J. BAKOGIANNIS CH. PANTELAKOS P. ATHANASIOU H. MISAILIDOU D. TSEKERIS P. PAVLIDIS N. *Combination chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine followed by concurrent chemoradiotherapy in non-operable localized non-small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study*. Anticancer Research. 27(6 C)(pp 4391-4395), 2007.
 302. SEMRAU S. KLAUTKE G. VIRCHOW J.C. KUNDT G. FIETKAU R. *Impact of comorbidity and age on the outcome of patients with inoperable NSCLC treated with concurrent chemoradiotherapy*. Respiratory Medicine. 102(2)(pp 210-218), 2008.
 303. OKAMOTO K. OKAMOTO I. TAKEZAWA K. TACHIBANA I. FUKUOKA M. NISHIMURA Y. NAKAGAWA K. *Cisplatin and etoposide chemotherapy combined with early concurrent twice-daily thoracic radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients*. Japanese journal of clinical oncology. 40(1)(pp 54-59), 2010.

304. LIAO Z.X. KOMAKI R.R. THAMES JR. H.D. LIU H.H. TUCKER S.L. MOHAN R. MARTEL M.K. WEI X. YANG K. KIM E.S. BLUMENSCHNEIN G. HONG W.K. COX J.D. *Influence of Technologic Advances on Outcomes in Patients With Unresectable, Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Concomitant Chemoradiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 76(3)(pp 775-781), 2010.
305. POTTGEN C. EBERHARDT W.E. GAULER T. KRBEK T. BERKOVIC K. JAWAD J.A. KORFEE S. TESCHLER H. STAMATIS G. STUSCHKE M. *Intensified High-Dose Chemoradiotherapy With Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer-Safety and Toxicity Results Within a Prospective Trial*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 76(3)(pp 809-815), 2010.
306. MCALEER M.F. MOUGHAN J. BYHARDT R.W. COX J.D. SAUSE W.T. KOMAKI R. *Does Response to Induction Chemotherapy Predict Survival for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer? Secondary Analysis of RTOG 8804/8808*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 76(3)(pp 802-808), 2010.
307. FRIEDEL G. BUDACH W. DIPPON J. SPENGLER W. ESCHMANN S.M. PFANNENBERG C. AL-KAMASH F. WALLES T. AEBERT H. KYRISS T. VEIT S. KIMMICH M. BAMBERG M. KOHLHAEUFL M. STEGER V. HEHR T. *Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 28(6)(pp 942-948), 2010.
308. HEHR T. FRIEDEL G. STEGER V. SPENGLER W. ESCHMANN S.M. BAMBERG M. BUDACH W. *Neoadjuvant Chemoradiation With Paclitaxel/Carboplatin for Selected Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Trimodality Phase II Protocol*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 76(5)(pp 1376-1381), 2010.
309. JEONG S.H. JUNG J.H. HAN J.H. KIM J.H. CHOI Y.-W. LEE H.W. KANG S.Y. HWANG Y.H. AHN M.S. CHOI J.-H. OH Y.T. CHUN M. KANG S. PARK K.J. HWANG S.C. SHEEN S.S. *Expression of Bcl-2 predicts outcome in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy*. Lung Cancer. 68(2)(pp 288-294), 2010.
310. KAYA A.O. BUYUKBERBER S. BENEKLI M. COSKUN U. SEVINC A. AKMANSU M. YILDIZ R. OZTURK B. YAMAN E. KALENDER M.E. ORHAN O. YAMAC D. UNER A. *Concomitant chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel followed by surgery and consolidation chemotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer*. Medical Oncology. 27(1)(pp 152-157), 2010.
311. BASTOS B.R. HATOUM G.F. WALKER G.R. TOLBA K. TAKITA C. GOMEZ J. SANTOS E.S. LOPES G. RAEZ L.E. *Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy with carboplatin and irinotecan followed by consolidation docetaxel for unresectable stage III non-small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology. 5(4)(pp 533-539), 2010.
312. ZOU B. XU Y. LI T. LI W. TANG B. ZHOU L. LI L. LIU Y. ZHU J. HUANG M. WANG J. REN L. GONG Y. CHE G. LIU L. HOU M. LU Y. *A Multicenter Retrospective Analysis of Survival Outcome Following Postoperative Chemoradiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With N2 Nodal Disease*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 77(2)(pp 321-328), 2010.
313. MUTTER R. LU B. P.CARBONE D. CSIKI I. MORETTI L. JOHNSON D.H. MORROW J.D. SANDLER A.B. SHYR Y. YE F. CHOY H. *A Phase II study of celecoxib in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy for patients with inoperable stage IIIA/B non-small cell lung cancer*. Clinical Cancer Research. 15(6)(pp 2158-2165), 2009.
314. CERFOLIO R.J. BRYANT A.S. JONES V.L. CERFOLIO R.M. *Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60 Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 35(4)(pp 718-723), 2009.
315. SEUNG S.K. ROSS H.J. *Phase II Trial of Combined Modality Therapy With Concurrent Topotecan Plus Radiotherapy Followed by Consolidation Chemotherapy for Unresectable Stage III and Selected Stage IV Non-Small-Lung Cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 73(3)(pp 802-809), 2009
316. RODRIGUEZ N. ALGARA M. FORO P. LACRUZ M. REIG A. MEMBRIVE I. LOZANO J. LOPEZ J.L. QUERA J. FERNANDEZ-VELILLA E. SANZ X. *Predictors of Acute Esophagitis in Lung Cancer Patients Treated With Concurrent Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Chemotherapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 73(3)(pp 810-817), 2009.
317. ANRAKU M. WADDELL T.K. DE PERROT M. LEWIS S.J. PIERRE A.F. DARLING G.E. JOHNSTON M.R. ZENER R.E. RAMPERSAUD Y.R. SHEPHERD F.A. LEIGHL N. BEZJAK A. SUN A.Y. HWANG D.M. TSAO M.-S. KESHAVJEE S. *Induction chemoradiotherapy facilitates radical resection of T4 non-small cell lung cancer invading the spine*. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 137(2)(pp 441-447.e1), 2009.

318. ROSE J. RODRIGUES G. YAREMKO B. LOCK M. D'SOUZA D. *Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy*. Radiotherapy and Oncology. 91(3)(pp 282-287), 2009.
319. WATKINS J.M. WAHLQUIST A.E. SHIRAI K. GARRETT-MAYER E. AGUERO E.G. FORTNEY J.A. SHERMAN C.A. SHARMA A.K. *Factors Associated With Severe Acute Esophagitis From Hyperfractionated Radiotherapy With Concurrent Chemotherapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 74(4)(pp 1108-1113), 2009.
320. BLEDDORN FG, COWLEY RA, CUCCIA CA, ET AL. *Combined therapy: irradiation and surgery in the treatment of bronchogenic carcinoma*. Am J Roentgenol. 1964;85:875-885.
321. DE LEYN P. VANSTEEKISTE J. LIEVENS Y. VAN RAEMDONCK D. NAFTEUX P. DECKER G. COOSEMANS W. DECALUWE H. MOONS J. LERUT T. *Survival after trimodality treatment for superior sulcus and central T4 non-small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology. 4(1)(pp 62-68), 2009.
322. SANUKI-FUJIMOTO N. ISHIKURA S. HAYAKAWA K. KUBOTA K. NISHIWAKI Y. TAMURA T. *Radiotherapy quality assurance review in a multi-center randomized trial of limited-disease small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0202*. Radiation Oncology. 4, 2009. Article Number: 16.
323. CAMPEAU M.-P. HERSCHTAL A. WHEELER G. MAC MANUS M. WIRTH A. MICHAEL M. HOGG A. DRUMMOND E. BALL D. *Local Control and Survival Following Concomitant Chemoradiotherapy in Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 74(5)(pp 1371-1375), 2009
324. CHO K.H. AHN S.J. PYO H.R. KIM K.-S. KIM Y.-C. MOON S.H. HAN J.-Y. KIM H.T. KOOM W.S. LEE J.S. *A Phase II Study of Synchronous Three-Dimensional Conformal Boost to the Gross Tumor Volume for Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of Korean Radiation Oncology Group 0301 Study*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 74(5)(pp 1397-1404), 2009.
325. SCHALLIER D. BRAL S. ILSÉN B. NEYNS B. FONTAINE C. DECOSTER L. DE MEY J. MEYSMAN M. DE GREVE J. *Final overall results of a study with a novel triplet induction chemotherapy regimen (PACCAGE) followed by consolidation radiotherapy in locally advanced inoperable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. Journal of Thoracic Oncology. 4(6)(pp 728-735), 2009.
326. KAPPERS I. VAN SANDICK J.W. BURGERS J.A. BELDERBOS J.S.A. WOUTERS M.W. VAN ZANDWIJK N. KLOMP H.M. *Results of combined modality treatment in patients with non-small-cell lung cancer of the superior sulcus and the rationale for surgical resection*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 36(4) (pp 741-746), 2009.
327. WIERZCHOWSKI M. SPRAWKA A. KEPKA L. *Isolated nodal failure after chemo-radiotherapy in limited disease small cell lung cancer (LD-SCLC)*. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 14(2)(pp 58-63), 2009.
328. SEKINE I. SUMI M. ITO Y. TANAI C. NOKIHARA H. YAMAMOTO N. KUNITOH H. OHE Y. TAMURA T. *Gender difference in treatment outcomes in patients with stage III non-small cell lung cancer receiving concurrent chemoradiotherapy*. Japanese Journal of Clinical Oncology. 39(11)(pp 707-712), 2009.
329. KUSUMOTO S. HIROSE T. FUKAYAMA M. KATAOKA D. HAMADA K. SUGIYAMA T. SHIRAI T. YAMAOKA T. OKUDA K. OHNISHI T. OHMORI T. KADOKURA M. ADACHI M. *Induction chemoradiotherapy followed by surgery for locally advanced non-small cell lung cancer*. Oncology Reports. 22(5)(pp 1157-1162), 2009.
330. ABDELWAHAB S. ABDULLA H. AZMY A. ABDELFATAH A. ABDEL-AZIZ H. MARGERGES M. RIAD A. SHARMA V. DWEDAR I. *Integration of irinotecan and cisplatin with early concurrent conventional radiotherapy for limited-disease SCLC (LD-SCLC)*. International Journal of Clinical Oncology. 14(3)(pp 230-236), 2009.
331. *Review Manager (RevMan) [Computer program] version 5, 0. Copenhagen*. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. 2008.
332. *Ablation Procedures for Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Issue 128. September 2010.
333. *La Colaboración Cochrane en Cuba. Parte VII. Los Metátesis. Aproximaciones Útiles para su Comprensión. Dr. Rafael Avilés Merens et als*. Obtenido en la red el 29/X/2010 en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol12_4_04/aci04404.htm.
334. SCHULZ KF, CHALMERS I, HAYES RJ, ALTMAN DG. *Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials*. JAMA 1995;273:408-412.
335. GUALLAR E. *Métodos estadísticos*. Escuela Nacional de Sanidad, ISCIII Madrid 1998.
336. HERNAN MA, ROBINS JM. *Method for conducting sensitivity analysis*. Biometrics 1999;55:1316-1317.
337. WALKER D, FOX-RUSHBY J. *Allowing for uncertainty in economic evaluations: qualitative sensitivity analysis*. Health Policy Plan 2001;16:435-443.

ANEXO I

FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIAS.

1.- Búsqueda Primaria

Tabla N° 26. Búsqueda primaria

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA	FECHA	LÍMITES	RESULTADOS
MEDLINE (PubMed)	1. "radiotherapy"[MeSH] 2. (radiation therapy) or (stereotactic body radiotherapy) or (hypofractionated radiotherapy) or (stereotactic radiosurgery) or (chemoradiation) 3. 1 OR 2. 4. "lung neoplasms"[MeSH] 5. 3 AND 4	10 años (de 2000 a 2010), hasta el 4/06/2010	Idiomas: español e inglés, Sujetos: humanos	334
Cochrane Library	1. "radiotherapy"[meSH] in Keywords or 2. chemoradiotherapy in Keywords or 3. hyperfractionated radiotherapy in Keywords and 4. Lung cancer in Keywords or 5. ((pulmonary OR respiratory) AND (cancer OR tumor OR neoplasm)) in Keywords in Cochrane Central Register of Controlled Trials"	sin límite de fecha previa, hasta el 18/06/2010	Sin límites	47
Cancerlit (NCI)	PC: RADIOTHERAPY, LUNG, CANCER Lung Cancer Trials	10 años (de 2000 a 2010), hasta el 4/06/2010	Sin límites	50 37 87
IME (CSIC)	1. PULMÓN 2. RADIOTERAPIA 3. QUIMIORADIOTERAPIA 4. 1 AND 2 AND 3	sin límite de fecha previa, hasta el 18/06/2010	Límites: Publication Year from 2000	0
CRD británico	1. MeSH Radiotherapy 2. (radiation) OR (hyperfractionated radiotherapy) OR (chemoradiotherapy) 3. 1 OR 2 4. MeSH lung neoplasms 5. 3 AND 4	25/VI/2010	Sin límites	35
EMBASE (OVID)	1 (RADIOTHERAPY and CHEMORADIOTHERAPY and LUNG CANCER).af. (550) 2 limit 1 to (abstracts and human and english language and yr="2010") (33) 3 from 2 keep 1-33 (33) 4 (RADIOTHERAPY and CHEMORADIOTHERAPY and LUNG CANCER).af. (550) 5 limit 4 to (abstracts and human and english language and yr="2005 - 2010") (251) 6 from 5 keep 1-100 (100) 7 limit 6 to (latest update and priority journals and abstracts and human and english language and "treatment (1 term high sensitivity)" and yr="2010" and article) (0) 8 (RADIOTHERAPY and (CHEMORADIOTHERAPY or HYPERFRACTIONATED CHEMORADIOTHERAPY) and LUNG CANCER).af. (550) 9 limit 8 to (abstracts and human and english language and yr="2000 - 2010") (371) 10 from 9 keep 1-100 (100)	10 años (de 2000 a 2010), hasta el 21/06/2010	Sin límites	371

TOTAL de las 6 bases de datos (MEDLINE, Cochrane Library, CANCERLIT , IME, CRD, EMBASE): 875 referencias.

En el Meta-Registro CANCERLIT del NCI (National Cancer Institute) de los EE.UU. se dan 2 resultados: 50 y 37, sumando en total 87; la cifra de 37 corresponde al Registro o Base de Datos denominado Lung Cancer Trials que se encuentra dentro de este meta-registro

En cuanto a **la Base de Datos denominado: LA BIBLIOTECA COCHRANBE PLUS**, se obtuvieron 7 referencias y se seleccionaron 5. Con las mismas palabras clave y distinta estrategia se obtuvieron 51 y se seleccionaron 16. En total: 58 referencias obtenidas y 21 referencias seleccionadas. De las 5 referencias seleccionadas en la 1ª búsqueda, 3 resultaron repetidas, por lo que al final quedaron 18 (VER TABLA 8)

2. Búsqueda Terciaria

En la Base de Datos EMBASE (OVID), con fecha de 29 de junio de 2010, se procedió a obtener las Referencias y a seleccionar los estudios desde una perspectiva anual, es decir sobre la base de los años transcurridos, para propósitos bibliométricos fundamentalmente. tal y como se muestra a continuación.

TABLA N° 27. Búsqueda Terciaria

años	referencias obtenidas	selección 1ª	Selección 2ª (referencias seleccionadas dudosas)	Selección 2ª (referencias seleccionadas sin dudas)
2000	17	10	0	2
2001	18	8	4	3
2002	23	17	3	9
2003	28	18	3	5
2004	33	22	5	8
2005	44	24	10	9
2006	33	21	11	2
2007	44	18	8	4
2008	42	21	13	2
2009	59	30	19	5
2010	33	19	14	1
Total 10 años y mitad del 2010	Total 374	Total 208	Total 90	Total 50

Desde el punto de vista bibliométrico, se aprecia en esta tabla como van aumentando el número de Referencias obtenidas al pasar los años; concretamente de 17 en el año 2000 se pasa al doble prácticamente en el año 2004, y a su vez en el año

2008 casi se dobla otra vez el número de Referencias. En cuanto a las Referencias seleccionadas primariamente (por el título solamente) ocurre lo mismo, se dobla su número en el año 2004 (de 10 en el 2000, a 22 en el 2004) hasta llegar a 30 en el año 2009. La selección secundaria (realizada sobre los resúmenes o abstracts) nos da un total de selecciones dudosas de 90 y de selecciones no dudosas de 50, que representan un 24% y un 13% aproximadamente del total.

Ocurre lo mismo en cuanto a las Referencias seleccionadas secundariamente pero que son dudosas, que van de 0 a 5 (años 2000 y 2004) y luego se multiplican prácticamente por 4 en el año 2009. Sin embargo las seleccionadas secundariamente como no dudosas, van de 2 a 8 (años 200 a 2004) y luego bajan a 5 en el año 2009; quizás ello se deba a que los criterios más rigurosos exigidos en la selección no dudosa, hace que al aumentar el número de Referencias, disminuya el número de artículos rigurosos que obtenemos. Por otro lado, ya se visto que las Referencias dudosas son casi el doble (en tanto por ciento respecto del total) de las no dudosas, lo cual es lógico al exigir menos rigurosidad que las no dudosas.

En PubMed con la misma fecha se realizó una búsqueda de los últimos 10 años, sin ningún límite, dando los siguientes resultados

Tabla N° 28. Búsqueda Terciaria (Continuación)

Años	Referencias obtenidas
2000	600
2001	659
2002	699
2003	726
2004	808
2005	878
2006	952
2007	996
2008	1007
2009	1065
2010	539
Total 10 años y mitad del 2010	Total 8929

Se aprecia, para propósitos bibliométricos, un aumento de las Referencias obtenidas al pasar los años. Así de 600 en el año 2000, se pasa a casi 900 (878) en el año 2005, y en el año 2009 se superan las 1000 (1065). En el año 2010 al estar la búsqueda hecha a finales de junio (lo que representa medio año), y al haber obtenido 539 Referencias, es de esperar, que al menos, se obtendrán 1078 Referencias (539 X 2), probablemente más.

En total se escrutaron 15.516 artículos. Con fecha de 4 de junio del 2010 se realizó otra búsqueda en la Base de Datos de los Ensayos Clínicos de CANCERLIT. Lung Cancer Trials. NCI (USA gov.) de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. Esta base de datos suministra información sobre Ensayos Clínicos y Estudios de Investigación en Humanos en fase de reclutamiento de participantes y ya terminados. Se obtuvieron 37 Referencias de las que se seleccionaron 7 sobre Radioterapia en Cáncer de Pulmón. La dirección es www.cancer.gov

ANEXO II

Tabla 29. Artículos excluidos.

MOTIVO EXCLUSIÓN	AUTORES
Por tratarse de estudios cuyo foco de atención primario no es la efectividad clínica	Komaki R ¹⁹⁴ , Yuan S ¹⁸⁰ , Rosenthal DI ¹⁸⁷ , Antonadou D ¹⁷⁶ , Antonadou D ¹⁸⁹ , Wakelee H.A. ²⁵² , Kelsey C.R. ²⁵⁹ , Pottgen C. ²⁶⁸ , Fox J. ²⁸¹ ,
Por ser estudios que consideran el efecto paliativo de la terapia más que el efecto curativo.	Senkus-Konefka E ¹⁹² , McJury M ¹⁹⁵ , Guerrieri M ¹⁸⁴ , Ball D. ¹⁸⁵ , Michael M. ²⁴⁷ ,
Por ser estudios que evalúan la QTP más bien que la RTP	Sculier JP ¹⁹⁶ , Ulutin H.C. ²¹⁰ , Edelman M.J. ²²⁹ , Kaplan B. ²³⁰ , Le Q.-T. ²³¹ , Argiris A. ²³³ , Ichinose Y. ²³⁴ ,
Por ser estudios cuyo foco primario no es el cáncer de pulmón de células pequeñas o no pequeñas	Mehta MP ¹⁹³ , Wirth L.J. ²³⁶ ,
Por tratarse de estudios cuyo foco de atención primario no es la RTP	Takita H ¹⁷⁸ , Vokes E.E. ²⁰⁶ , Lau D. ²⁰⁷ , Friedel G. ²⁰⁸ , Kubota K. ²⁰⁹ , Ratanatharathorn V. ²¹¹ , Ratto G.B. ²¹³ , Albain K.S. ²¹⁴ , Robert F. ²¹⁵ , Stamatis G. ²¹⁶ , Al-Ruzzeq S. ²¹⁸ , Adelstein D.J. ²¹⁹ , Werner-Wasik M. ²²⁰ , Wu H.-G. ²²¹ , Gandara D.R. ²²² , Lee S.-H. ²²⁴ , Ichinose Y. ²²⁵ , Ohe Y. ²²⁶ , Lu C. ²²⁷ , Katayama H. ²³⁵ , Machtay M. ²³⁷ , Sakai H. ²³⁸ , Rakovitch E. ²³⁹ , Divers S.G. ²⁴⁰ , Han J.-Y. ²⁴¹ , Movsas B. ²⁴² , Choy H. ²⁴³ , Belani C.P. ²⁴⁴ , Oral E.N. ²⁴⁵ , Dong W.K. ²⁴⁶ , Byrne M.J. ²⁵¹ , Machtay M. ²⁵³ , Sekine I. ²⁵⁵ , Akyurek S. ²⁵⁶ , Davies A.M. ²⁵⁷ , Klautke G. ²⁶⁰ , Sunpaweravong P. ²⁶² , Beckmann G. ²⁶³ , Lee H.-W. ²⁶⁴ , Haider N. ²⁶⁹ , Jeong E.L. ²⁷⁰ , Giorgio C.G. ²⁷¹ , Shaikh A.Y. ²⁷² , Jazieh A.R. ²⁷³ , Miller A.A. ²⁷⁴ , Sekine I. ²⁷⁵ , Rusu P. ²⁷⁶ , Yokomise H. ²⁷⁷ , Hanna N. ²⁷⁸ , Nakamura M. ²⁸² , Le Q.-T.X. ²⁸⁴ , Edelman M.J. ²⁸⁶ , Tell R. ²⁹¹ , Blanco R. ²⁹² , Hwang I.G. ²⁹³ , Edelman M.J. ²⁹⁴ , Yap S.-P. ²⁹⁵ , Naito Y. ²⁹⁷ , Kappers I. ²⁹⁸ , Kunitoh H. ²⁹⁹ , Choong N.W. ³⁰⁰ , Kosmidis P.A. ³⁰¹ , Semrau S. ³⁰² , Okamoto K. ³⁰³ , Pottgen C. ³⁰⁵ , Friedel G. ³⁰⁷ , Hehr T. ³⁰⁸ , Kaya A.O. ³¹⁰ , Bastos B.R. ³¹¹ , Zou B. ³¹² , Mutter R. ³¹³ , Cerfolio R.J. ³¹⁴ , Seung S.K. ³¹⁵ , Anraku M. ³¹⁷ , Watkins J.M. ³¹⁹ , Niho S. ³²⁰ , De Leyn P. ³²¹ ,
Por tratarse de estudios cuyo foco primario es la tecnología	Bhatnagar A. ²¹⁷ ,
Por no tratar de la RTP	Baldini E. ²¹² , Mac Manus M.P. ²²³ , Wang S. ²⁵⁸ , Fujita S. ²⁶¹ , Pottgen C. ²⁶⁶ , Yamamoto Y. ²⁶⁷ , Kuyama S. ²⁸⁰ , Cai X.-W. ²⁸⁸ , McAleer M.F. ³⁰⁶ , Rodriguez N. ³¹⁶ ,
Por no dar datos primarios y otros motivos	Ulutin H.C. ²²⁸ , Tada T. ²³² , Yadav B.S. ²⁴⁸ , Saynak M. ²⁴⁹ , Kim Y.S. ²⁵⁴ , Cao K.-J. ²⁵⁰ , El Sharouni S.Y. ²⁶⁵ , Niho S. ²⁷⁹ , Higgins K. ²⁸³ , Liu M. ²⁸⁵ , Tomita N. ²⁸⁷ , Li J. ²⁸⁹ , Yavuz A.A. ²⁹⁰ , Manapov F. ²⁹⁶ , Liao Z.X. ³⁰⁴ , Jeong S.H. ³⁰⁹ , Rose J. ³¹⁸ ,