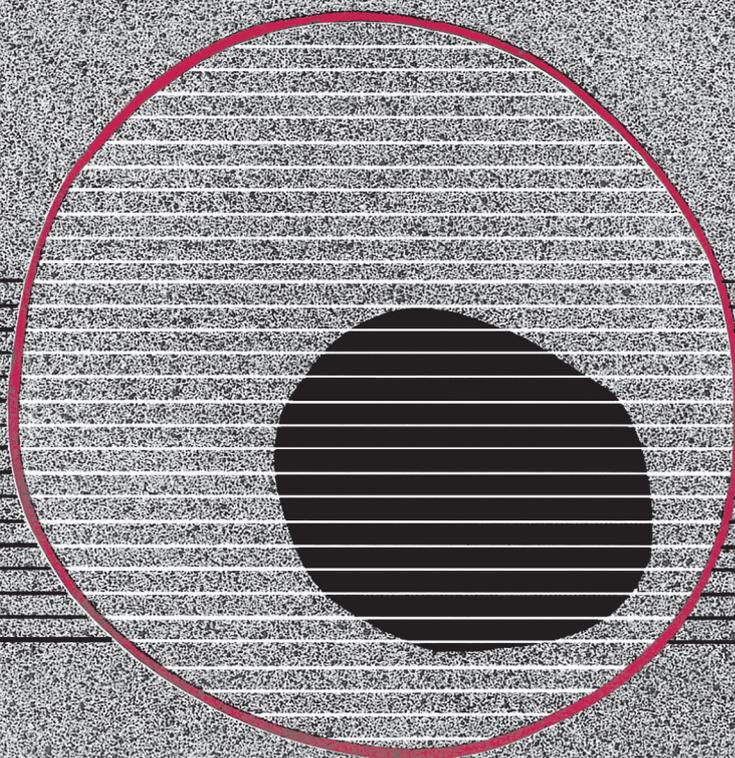


revisiones en

CANCER

RADIOQUIMIOTERAPIA RADICAL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER I

VOL. 12, NÚM. 1, 1998



ARAN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 12

NÚM. 1

Presentación Prof. F. A. Calvo	1
Introducción a la radio-quimioterapia concomitante en el tratamiento de tumores sólidos: fundamentos biológicos y experiencias clínicas L. A. Perez, F. A. Calvo	3
Radiación y quimioterapia L. W. Brady, B. Micaily, C. T. Miyamoto, J. E. Freire	36
Quimioirradiación concomitante: experiencia EORTC J. F. Bosset, J. J. Pavy, H. Bartelink, J. C. Horiot	42

Presentación

La utilización simultánea, concurrente o concomitante de radioterapia y quimioterapia en el paciente con cáncer es una práctica médica cada vez más habitual en la asistencia oncológica de nuestros días. En concreto, la radio-quimioterapia de intención curativa tiene definidas múltiples indicaciones terapéuticas absolutas en diversos tumores humanos, bien por contribuir de modo significativo a su curación o por ofrecer mayores tasas de promoción objetiva de la conservación de órganos funcionalmente útiles (calidad de vida). Los datos científicos con implicación clínica en radio-quimioterapia simultánea se han generado en los últimos 15 años en estudios bien estructurados de fase I, II, y III con las garantías de calidad investigadora de grupos cooperativos multi-institucionales de investigación en cáncer o instituciones únicas de máximo nivel académico oncológico. En un intento de ordenar la información disponible y conocer resultados recientes obtenidos en instituciones expertas en desarrollo terapéutico en oncología, en particular con programas activos en quimiorradiación radical, la *Fundación Ramón Areces* auspició un Simposio Internacional que se desarrolló en el magnífico marco docente de su sede madrileña durante el mes de Noviembre de 1996 y que tuve el privilegio de coordinar. Muchos de los ponentes, nacionales e internacionales, oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos, facilitaron manuscritos con el contenido de sus contribuciones. Estos textos pueden ver la luz en las páginas de *Revisiones en Cáncer* gracias a la inmediata y positiva respuesta del *Profesor Eduardo Díaz-Rubio*, complementados con manuscritos elaborados selectivamente para facilitar una visión panorámica del estado de la situación en localizaciones tumorales de las que sólo fue disponible apreciar la fugaz presentación oral de la información. Quedan pendientes para una nueva convocatoria científica la evaluación de indicaciones y resultados de la radioquimioterapia simultánea en tumores no abordados en el Simposio, pero de indudable interés: cáncer de mama, gliomas, sarcomas óseos y de partes blandas, ginecológicos, pediátricos, etc. así como la trascendental introducción de nuevos agentes activos en el tratamiento del cáncer como los taxanos, que exhiben propiedades marcadas de modulación de la lesión por radiación y que están cuestionando la eficacia previamente conocida de las pautas convencionales de quimioterapia

de inducción y/o radio-quimioterapia simultánea en tumores localmente avanzados.

En el presente número de *Revisiones en Cáncer* se publican las contribuciones de carácter general y las específicas sobre el interés de radio-quimioterapia en el tratamiento radical del cáncer. El *Dr. Luther W. Brady* y colaboradores revisan los fundamentos de la combinación de la radioterapia con otras modalidades de tratamiento: cirugía, quimioterapia, inmunomoduladores, etc. Señalan como la combinación terapéutica con modalidades locales (cirugía) ha logrado promover con local en pacientes diversos con estadios tumorales, localizaciones y subtipos histológicos. Sin embargo, en el caso de la combinación con quimioterapia la expectativa de efecto terapéutico debe ser mixta: promover control local y prevención sistémica de progresión de la enfermedad. Insisten en la importancia de la toxicidad de órganos y tejidos incluidos en el volumen de irradiación como el fenómeno clínico-biológico limitante en la exploración de posibilidades terapéuticas en radioquimioterapia radical. El *Dr. Bosset* y sus colegas del *Radiation Therapy Group* de *EORTC* sintetizan la aportación de éste grupo cooperativo en radio-quimioterapia radical: mejoría en la supervivencia de carcinoma no microcítico de pulmón estadio I, II y III no operado con Cisplatino simultáneo; ausencia de beneficio en cáncer de esófago localizado con radio-quimioterapia preoperatoria en términos de supervivencia (fue significativo el aumento de la mortalidad postoperatoria y la disminución de muertes por causa tumoral); promoción significativa de control local con radio-quimioterapia preoperatoria en cáncer de recto (30% vs 15 %) sin beneficio en supervivencia; y finalmente aumento significativo de control local y supervivencia libre de colostomía en pacientes tratados con radio-quimioterapia radical con cáncer de canal anal. En colaboración con el *Dr. Pérez Romasanta* se revisa ampliamente la literatura de los últimos 15 años comentando los fundamentos farmacológicos, radiobiológicos y clínicos de la radio quimioterapia simultánea radical y agrupando por tipos y estadios tumorales los resultados de estudios más relevantes. Se han tabulado 16 estudios prospectivos aleatorizados en cáncer de cabeza y cuello (6 de fase I-II), 15 en cáncer de esófago (13 de fase II), 4 en cáncer de recto, 8 en cáncer de canal anal (de fase II), 5 en carcinoma micro-

cítico de pulmón (7 de fase II), 10 en carcinoma no microcítico de pulmón (22 de fase II), 13 en cáncer de vejiga (de fase II), 3 en cáncer de cérvix (13 de fase II), con descripción de los esquemas terapéuticos y resultados en términos de control local y supervivencia. Finalmente, el *Dr. Gunderson* estructura las opciones que la radioquimioterapia ofrece al tratamiento actual del cáncer de páncreas con la visión de un experto en la enfermedad y en la disciplina radioterápica. Impresiona su capacidad de síntesis y de integrar esfuerzos para lograr la intensidad terapéutica que modifique el sombrío pronóstico de éste cáncer humano.

Con éste esfuerzo editorial se pretende facilitar a la comunidad de oncólogos españoles, y de raíces lingüísticas comunes, información actualizada sobre una de las modalidades de tratamiento del cáncer más dinámica de nuestra práctica asistencial. En las palabras introductorias del programa que describía el Simposio Internacional se reflexionaba en sentido de que "La utilización simultánea de quimioterapia y radioterapia, en secuencias de tratamiento oncológico multidisciplinarias, ha influido positivamente en la supervivencia obtenida con tratamiento radical en cáncer humano (esófago, pulmón, recto y canal anal) y promueve altas tasas de respuesta tumoral (cabeza y cuello, vejiga, cérvix, etc) que permite explorar nuevas estrategias terapéuticas de intención curativa (cirugía de consolidación o preservación de órganos con cirugía selectiva de rescate). La infusión intravenosa continua de agentes citostáticos con propiedades radiomoduladoras, concurrente durante irradiación, ha mostrado clínicamente un incremento de los bioefectos de la quimio-irradiación. La radioquimioterapia emerge como componente terapéutico clave en el tratamiento radical del cáncer humano e impone una actitud asistencial e investigadora de mayor coordinación entre especialistas oncólogos (médicos, radioterápicos y quirúrgicos) que asegure la necesaria intensidad terapéutica para incrementar progresivamente las tasas de curación del cáncer. La oncología del siglo XXI profundizará en su carácter multidisciplinar a través de estrategias terapéuticas complejas entre las que se incluyen, cada vez con mayor frecuencia e interés segmentos de radio-quimioterapia simultánea". En el curso del año 1997 son múltiples los nuevos artículos que han comunicado resultados relevantes de radio-quimioterapia simultánea en el tratamiento radical del cáncer humano. Si la necesidad de resolver la complejidad asistencial adicional que supone articular adecuadamente la administración de radioquimioterapia simultánea en nuestras Unidades, Servicios o Departamentos no es una cuestión candente de coordinación oncológica del "día-a-día", hay que cuestionar hasta que punto estamos ofreciendo un abordaje terapéutico integral moderno a nuestros pacientes. El tratamiento del cáncer entendido clásicamente como un proceso asistencial con aplicación secuencial de los conocimientos y de las especialidades oncológicas (cirugía, radioterapia y quimioterapia), será sustituido por procesos médicos de evaluación diagnóstico-terapéuticos con interacción simultánea de los especialistas, sus conocimientos y aplicación de sus recursos materiales para el estudio y control de la enfermedad. La *oncología secuencial* está destinada a confinarse en la atención al paciente con cáncer precoz que requiere pocas modalidades de tratamiento. La *oncología simultánea*

(integradora de conocimientos y recursos) liderará los avances más significativos en el progreso del estudio y tratamiento del cáncer humano. La radioquimioterapia simultánea, concurrente o concomitante es un imperativo del tratamiento de muchas enfermedades tumorales, pero también un ámbito de actividad que nos permite explorar como oncólogos nuestra capacidad de trabajo en equipo y sentido de la iniciativa e innovación en investigación clínica aplicada interdisciplinar. La articulación asistencial de radio-quimioterapia en programas radicales de tratamiento es, en el corto plazo, el experimento hospitalario de naturaleza oncológica más trascendente para instituciones con una particular vocación por la oncología de calidad.

Deseo aprovechar ésta oportunidad para expresar mi reconocimiento por su participación a todos los ponentes (1) del citado simposio Internacional por el excepcional nivel de sus contribuciones y la disponibilidad de su tiempo y esfuerzo. Un agradecimiento extensivo a sus instituciones académicas (2) por facilitar su presencia y permitir compartir la información generada con sus recursos asistenciales e investigadores, y a otras entidades públicas y privadas (3) por facilitar el desarrollo del evento. Finalmente al *Dr. Miguel Martín* y a la *Srta. Concha Ramírez* por aportar su sentido práctico y trabajo extra para ultimar la publicación que se presenta.

AGRADECIMIENTO

1. Javier Alvarez Cienfuegos, Ignacio Azinovic, Jean François Bosset, Luther W. Brady, Antonio Brugarolas, Lawrence R. Coia, James D. Cox, Eduardo DíazRubio, José Luis García Sabrido, Manuel González Barón, Leonard L. Gunderson, Javier Hornedo, Ritsuko Komaki, Vicente Pedraza, Ramón Pérez Carrión, Gumersindo Pérez Manga, Marvin Rotman, Anthony L. Zietman.

2. Radiotherapy Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer (France), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital La Paz (Madrid), Hospital de la Princesa (Madrid), Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario de San Carlos (Madrid), Universidad de Granada (Granada), Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona), Fox Chase Cancer Center (USA), Hahnemann University & Medical College Pennsylvania (USA), Massachusetts General Hospital (USA), Mayo Clinic (USA), MD Anderson Cancer Center (USA), Radiation Therapy Oncology Group (USA), SUNY Health Sciences Cancer Center-Brooklyn (USA).

3. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad Autónoma de Madrid, Fundación San Francisco de Asís (Madrid), Asta Médica, Amgen, Bristol Myers, Esteve Hospital, General Electric, GlaxoWellcome, Janssen-Cilag, Lilly, Pharmacia, Philips Sistemas Médicos, Pras Farma, Rhône Poulenc-Rorer, Sandoz Pharma, Shering-Plough, Siemens, Smithklyne Beecham, Vita, Wassermann, Wyeth-Lederle.

PROF. F.A. CALVO

*Departamento de Oncología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Universidad Complutense. Madrid*

Introducción a la radio-quimioterapia concomitante en el tratamiento de tumores sólidos: fundamentos biológicos y experiencias clínicas

L.A. PEREZ, F. A. CALVO*

*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital do Muixoeiro. *Departamento de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

La administración combinada de distintos tratamientos antitumorales es una manera de superar las limitaciones de cada tratamiento individual. La cirugía y la radioterapia (RT) son con frecuencia incapaces de conseguir un control local definitivo. Los fármacos citotóxicos disponibles por ahora no son tan activos como sería necesario frente a los tumores más sólidos. Por otra parte, se encuentran con barreras fisiológicas que tienen que superar para alcanzar las células neoplásicas dentro de las masas tumorales. En los últimos veinte años, ha crecido el interés por los tratamientos combinados. El considerable esfuerzo dedicado a la investigación básica y clínica nos permite contemplar este campo con un moderado optimismo, pero sin poder extraer todavía conclusiones definitivas. La finalidad de este artículo es describir brevemente la biología que subyace a los tratamientos combinados y resumir los resultados más interesantes de los ensayos clínicos, centrándose deliberadamente a la radioquimioterapia concomitante.

I. FUNDAMENTOS FARMACOLOGICOS Y BIOLOGICOS

A. ¿COMO LA QUIMIOTERAPIA (QT) PUEDE POTENCIAR LOS EFECTOS DE LA RT?

Steel y Peckham definieron cuatro formas de cooperación entre la QT y la RT (257):

1) *Cooperación espacial*: un agente trata la enfermedad en lugares a los que no puede llegar el otro agente; la RT actúa sobre el tumor primario y la QT se utiliza para esterilizar los depósitos micrometastásicos. En sentido general, este tipo de cooperación incluye la

acción selectiva en subpoblaciones celulares específicas de un tumor. Algunos fármacos son más eficientes que otros en las zonas hipóxicas del interior del tumor (227,237,262,266), en las zonas con baja concentración de glucosa y pH ácido (267) o en células que se encuentran en la fase de síntesis de su ciclo celular, cuando son relativamente resistentes a la radiación (247).

2) *Simple adición*: Dos tratamientos contra el cáncer sumarán sus efectos siempre que no se antagonicen ni cooperen en toxicidad sobre el mismo órgano. La toxicidad de los fármacos y la radiación no debe solaparse demasiado. Normalmente, la adición de toxicidad no permite la administración de dosis completas de ambos agentes. Por este motivo, es conveniente realizar estudios de fase I para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de un cierto fármaco asociado a un protocolo específico de radioterapia o viceversa. El aumento del efecto citotóxico con fármacos y radiación, no sólo reduce la fracción celular superviviente del tumor, sino que previene en parte la aparición de clones resistentes (101).

3) *Protección de los tejidos normales*: Algunos fármacos protegen contra los daños causados por la radiación a los tejidos normales, pero no tienen ningún efecto significativo en las células tumorales.

4) *Aumento de la respuesta del tumor*: Combinación de un fármaco y radiación que produce una mayor respuesta antitumoral de la que cabría esperar por la respuesta conseguida con los agentes utilizados por separado (efecto supraaditivo). Este tipo especial de cooperación se conoce también como sinergia (256) o interacción.

B. MECANISMOS DE COOPERACION ENTRE FARMACOS CITOTOXICOS Y RADIACION

Los mecanismos de cooperación entre fármacos y radiación no se conocen del todo. Probablemente, cualquier efecto biológico inducido por la radiación en una célula tumoral puede ser modificado por un cierto fármaco. Las interacciones estudiadas con más frecuencia a nivel celular son las relacionadas con los procesos de reparación del ADN, que se activan cuando la radiación produce lesiones en el ADN. Asimismo, los agentes citotóxicos pueden alterar la cinética celular de la población celular del tumor, acelerando la repoblación, cambiando la distribución relativa de las células a lo largo del ciclo celular o estimulando la proliferación de una subpoblación quiescente de células tumorales (288). En la actualidad, la biología molecular permite el estudio de estas interacciones. Un nuevo e interesante campo de posibles interacciones entre fármacos y radiación es el tipo apoptótico de muerte celular.

Otros mecanismos de cooperación están relacionados con la fisiología del tumor. La oxigenación y nutrición de las células tumorales es un factor que limita el crecimiento del tumor. Estas funciones recaen en el estroma y los vasos del tumor. Cualquier acción sobre las células o el estroma del tumor puede modificar significativamente la presión intersticial, la presión parcial de oxígeno, el flujo sanguíneo y otros parámetros fisiológicos en el tumor y, en consecuencia, puede influir en el efecto citotóxico de los fármacos o la radiación (196). El uso de agentes antiangiogénicos con fármacos citotóxicos o radiación es una estrategia prometedora.

Con una determinada combinación de fármacos y radiación pueden darse varios mecanismos al mismo tiempo. Por este motivo, en los estudios experimentales in vivo y en la práctica clínica es difícil distinguir entre estos procesos.

El calificativo de radiosensibilizante se aplica con frecuencia a cualquier agente químico que, asociado con radiación, aumenta los efectos mortales para las células inducidos por la radiación. Pero sólo los fármacos capaces de promover efectos supraaditivos en combinación con la radiación deberían considerarse radiosensibilizantes. Incluso más estricto todavía, Steel sugiere que el término radiosensibilizante se aplique sólo a los fármacos que, en concentraciones no citotóxicas, producen un efecto supraaditivo (256). Normalmente, es necesario alcanzar los niveles de dosis citotóxicas para conseguir radiosensibilización con los fármacos utilizados normalmente en la práctica clínica. Los fármacos citotóxicos utilizados con más frecuencia con fines de radiosensibilización han sido el 5-fluorouracilo (5FU) y otras pirimidinas halogenadas, mitomicina C (MMC), cisplatino (DDP) y otros derivados del platino, hidroxiurea (HU) y, más recientemente, paclitaxel (Taxol).

C. ESTRATEGIA

El principal objetivo de la combinación de radiación y fármacos citotóxicos es superar los mecanismos celu-

lares de resistencia a la radiación y, en consecuencia, mejorar las tasas de control local. Un segundo objetivo, en algunos casos, es evitar la cirugía agresiva para mantener intactas las funciones o los órganos (laringe, esófago, vejiga, ano). Un tercer objetivo es evitar cualquier retraso en el tratamiento de la enfermedad micrometastásica en tumores con elevado potencial metastásico. Con estos objetivos en mente, se han intentado tres tipos principales de secuencias o estrategias de fármaco y radiación:

1) *Concomitante*: Los fármacos se administran al mismo tiempo que la RT. Esta estrategia se basa en la sinergia demostrada entre dos agentes. Es especialmente adecuada para fármacos eficaces en células hipóxicas (MMC, DDP) y para fármacos dirigidos a la fase S del ciclo celular (5FU). Esta estrategia reduce al mínimo el riesgo de fenómenos de resistencia cruzada. El fármaco o los fármacos pueden administrarse de forma continua durante la RT (continua) o sólo en ciertos momentos durante el tratamiento, por ejemplo, el primer día de cada ciclo cuando la radioterapia se divide en ciclos (intermitente).

2) *Alternante*: Los fármacos se administran en los períodos de descanso entre los ciclos de radioterapia. Esta estrategia suele ser menos tóxica que los tratamientos concomitantes. Parece ser que la QT reduce la repoblación acelerada entre los ciclos de RT.

3) *Secuencial*: La QT, normalmente consistente en varios ciclos, se administra antes (*neoadyuvante*) o después (*adyuvante*) de la RT. Los tratamientos neoadyuvantes ofrecen la posibilidad de tratar con RT tumores en estadios precoces, posiblemente con un estado favorable de oxigenación. La tolerancia suele ser mejor con los tratamientos secuenciales que con los concomitantes. Las desventajas de las estrategias secuenciales son la posible aparición de resistencia cruzada y el riesgo de repoblación acelerada entre tratamientos. Como los fármacos citotóxicos están mínimamente presentes durante la irradiación, la posibilidad de sinergismo se reduce.

Nuestro interés se centra principalmente en las interacciones QT-RT, de manera que en este trabajo no consideraremos los tratamientos secuenciales.

D. LOS FARMACOS Y SU MECANISMO DE INTERACCION CON LA RADIACION

A continuación se revisa el mecanismo de interacción buscado entre la radiación y los fármacos utilizados con más frecuencia en los tratamientos concomitantes.

D 1.5-Fluorouracilo (5FU)

A pesar de que el 5FU se utiliza en la práctica clínica desde hace treinta años, su mecanismo de acción en las células tumorales no se conoce del todo (240). Un metabolito del 5FU (FdUMP) interfiere en la síntesis del ADN al unirse e inhibir la timidilato sintetasa. Esta acción se potencia en presencia de folatos reducidos (70). Los metabolitos del 5FU pueden incorporarse al

ADN y al ARN, interfiriendo con su procesamiento y sus funciones y promoviendo las roturas de la doble cadena del ADN.

Los mecanismos de interacción con la radiación no han sido totalmente explicados. Se ha sugerido que el 5FU inhibe los procesos de reparación del ADN, pero en algunos sistemas experimentales no se ha observado ninguna modificación de la reparación del daño subletal inducido por la radiación y la reparación de las roturas de la doble cadena por acción de este fármaco (31, 120). Por otra parte, otras fluoropirimidinas (FUDR) han mostrado un cierto potencial de inhibición de la reparación de las roturas de la doble cadena (26,154).

La acción del 5FU es específica de la fase S. Como las células en la fase S son relativamente resistentes a la radiación, el fármaco ataca a una subpoblación que tiene una probabilidad relativamente alta de supervivencia después de la radiación. Se cumplen pues las condiciones de la cooperación espacial en sentido general, como ya hemos descrito antes. El resultado es un efecto aditivo más importante cuanto mayor sea la fracción en fase S de la población de células tumorales. No obstante, la cooperación entre 5FU y radiación produce un verdadero sinergismo, con efectos supraaditivos en la mayoría de los sistemas tumorales. La interacción entre 5FU y radiación depende de las concentraciones de 5FU (31) y del tiempo durante el cual el fármaco está disponible tras la irradiación (31, 287). La influencia de la duración de la exposición al fármaco tras la irradiación es, probablemente, un fenómeno específico del tipo de célula (251, 302). El leucovorin (LV) modula, no sólo los efectos citotóxicos del 5FU, sino también su interacción con la radiación (147, 154).

La inhibición de la timidilato sintetasa produce la acumulación de su sustrato, deoxiuridina monofosfato (dUMP). dUMP y FdUMP, un metabolito del 5FU, compiten por la timidilato sintetasa, reduciendo el efecto inhibitor del metabolito del 5FU. La síntesis de dUMP está bajo el control de la ribonucleósido difosfato reductasa, que es la enzima diana de la hidroxurea. El sinergismo entre 5FU y HU se ha demostrado en algunos sistemas experimentales (187). Por consiguiente, existe una sólida base para la combinación de 5FU, HU y radiación (289).

D 2. Hidroxurea (HU)

La HU es un potente inhibidor de la ribonucleósido difosfato reductasa, necesaria para la síntesis de dUMP y dUDP, elementos esenciales para la síntesis de ADN (57). Por consiguiente, la HU es un inhibidor de la replicación y reparación del ADN. La HU inhibe el proceso de excisión y reparación de los dímeros de timina (80) y la reparación de las roturas de las cadenas de ADN inducidas por la radiación (48, 79). Se ha demostrado que la HU inhibe la reparación de posibles daños letales después de la radiación (247). La HU mata selectivamente a las células que se encuentran en la fase S, promoviendo una sincronización parcial de las células supervivientes en la interfase G1/S relativamente radiosensible (144, 247).

D 3. Mitomicina C (MMC)

La MMC es un agente alquilante que se activa por reducción en condiciones de hipoxia y que exhibe una selectividad citotóxica para las células hipóxicas, que son resistentes a la radiación (237). Sus metabolitos forman enlaces cruzados dentro de una misma cadena y entre distintas cadenas del ADN y promueven la unión de proteínas al ADN, siendo especialmente activos en presencia de un pH ácido (140). La relación entre la actividad citotóxica de la MMC en condiciones óxicas e hipóxicas se denomina diferencial óxico/hipóxico. Su magnitud depende del tipo de célula y de las condiciones experimentales (230). Algunos análogos de la MMC, como la porfiromicina, exhiben un diferencial óxico/hipóxico mayor que la MMC debido a su baja citotoxicidad en las células aerobias (142). MMC y sus análogos, combinados con radiación, tienen efectos aditivos o supraaditivos (228-230).

D 4. Cisplatino (DDP)

El cisplatino es probablemente el fármaco citotóxico más estudiado en combinación con RT. La radiación y el DDP son sinérgicos en algunos sistemas, especialmente en los sensibles al DDP (16). La sensibilidad al DDP podría deberse a la unión del fármaco al ADN (273). Asimismo, la interacción entre DDP y radiación está mediada por la unión del ADN al fármaco. El DDP forma enlaces cruzados dentro de las cadenas de ADN, roturas del ADN y cambios en su conformación. La consecuencia es que inhibe los procesos de síntesis y reparación del ADN (18). El DDP modifica la curva de supervivencia celular a la radiación (meseta y pendiente) en condiciones óxicas e hipóxicas, inhibiendo la reparación de daños subletales y con potencial letal. El sinergismo entre RT y DDP es máximo cuando el fármaco se administra al mismo tiempo o muy cerca de la radiación y depende de la concentración intracelular del fármaco (136). Dicho sinergismo es potenciado por otros fármacos como el 5FU, la ciclofosfamida (QTX) (135) y el etopósido (VP16) (206). El carboplatino (CBDCA) exhibe también sinergismo con la radiación (58, 241), por inhibición de la reparación de los daños subletales y con potencial letal (17, 195). No se sabe qué compuesto de platino es adecuado para obtener el mayor beneficio combinado con radiación.

D 5. Paclitaxel (Taxol)

Taxol promueve la formación de dímeros de tubulina y la estabilización de los microtúbulos mediante la supresión de la despolimerización (233). Aunque las células tratadas con Taxol pueden iniciar la mitosis, carecen del aparato del huso mitótico. Se ha comprobado el sinergismo entre Taxol y radiación (97,162). Concentraciones no citotóxicas de Taxol pueden promover un retraso en el ciclo celular con acumulación de células en fases G2/M, que son relativamente sensibles a la

radiación (41,261,278). Otros mecanismos de acción podrían explicar en parte esta interacción (161, 180, 285).

II. EXPERIENCIA CLINICA

A. CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO

El uso de QT como tratamiento de inducción o adyuvante en los carcinomas avanzados de cabeza y cuello ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años, aunque los resultados no han sido muy alentadores en términos de mejora de la supervivencia. Las tasas de supervivencia a largo plazo, a pesar de la QT, no han llegado al 40% en la mayoría de los estudios (122,264,293). No obstante, se han podido efectuar resecciones de los órganos afectados en tumores poco avanzados de laringe e hipofaringe tras QT de inducción. Los resultados del tratamiento combinado concomitante son prometedores: en algunos ensayos aleatorios se han conseguido elevadas tasas de control local y mejoras modestas en la supervivencia sin enfermedad y en la supervivencia total.

A.1. QT con agente único y RT

Se han combinado diferentes fármacos con RT, pero sólo unos pocos ensayos han obtenidos resultados positivos (100). Los problemas metodológicos pueden explicar, en parte, la ausencia de beneficios (64). Básicamente, la selección de los fármacos y las pautas de administración ha sido empírica, en ocasiones con un solapamiento considerable de la toxicidad con la radiación y sin fundamentos biológicos sólidos para pensar en que podría potenciarse el efecto de la radiación. En un principio se estudiaron el metotrexate (MTX) y la bleomicina (Bleo), aunque posteriormente se abandonaron debido a su considerable toxicidad para las mucosas cuando se combinaban con radiación. 5FU, HU, MMC, DDP y, recientemente, Taxol, han sido los fármacos utilizados con más frecuencia. La mayoría de los pacientes incluidos en estos ensayos presentaban tumores localmente avanzados y sin posibilidad de resección, aunque algunos estudios se han centrado en el período postoperatorio.

En la tabla I se indican los ensayos aleatorios más importantes de QT con agente único y RT concomitante. Tres de los ensayos que aparecen en la tabla han demos-

TABLA I
RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE (AGENTE UNICO) PARA EL CANCER DE CABEZA Y CUELLO NO RESECABLE.
ENSAYOS CLINICOS ALEATORIOS

Autor	Ref.	Tratamiento	N. pac. Estadio	T	RC (%)	N	Comentarios
Cachin y cols.	34	Bleo 15mg/semanal x 5 + RT 65 Gy frente a RT 65 Gy	86	67 68		17 13	NS en supervivencia
Shanta y cols.	245	Bleo 15-30mg/2-3 semanas + RT 55-60 Gy frente a RT 65 Gy	126		80 20		38% ST a 5 años (p<0.05) 12%
Fu y cols. (NCOG)	84	Bleo 5U x 2/semanal x 6-7 + RT 70 Gy + MTX frente a RT 70 Gy	104 III-IV		67 p = 0,06 45	30% SSE a 3 años 15%	22% ST a 3 años 12%
Eschwege y cols. (EORTC)	66	Bleo 5U x 2/semanal x 5 + RT 70 Gy frente a RT 70 Gy	199 III-IV		NS		24% ST a 5 años (NS) 21%
Lo y cols.	165	5FU 5-10 mg/kg x 2-3/semanal + RT 60-70 Gy frente a RT 60-70 Gy	136		44 32	49% SSE a 5 años 18%	32% ST a 5 años 14%
Stefani y cols.	258	HU 80mg/kg x 2/semanal + RT 60-100 Gy frente a RT 60-100 Gy + Placebo	150	42 47		34 43	5% ST a 5 años (NS) 13%
Weissberg y cols. (Univ. Yale)	303	MMC 15mg/m ² /6 semanal+RT 50-60 Gy frente a RT 50-60 Gy	117 II-IV		75* p < 0,02 55*		27% ST a 5 años (NS) 24%
Haselow y cols. (Intergrupo)	109	DDP semanal + RT frente a RT					NS en supervivencia

NCOG: Northcentral Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; * Supervivencia a 5 años sin recidiva locoregional; ST : Supervivencia total; SLE: Supervivencia sin enfermedad; NS: Diferencia estadística no significativa; T: tumor, N: ganglios.

trado un beneficio del tratamiento combinado en términos de control local y dos, en términos de supervivencia total (ST). Los tratamientos fueron tolerados, siendo posible la administración de las dosis completas de los fármacos y la radiación. Estos resultados apoyan la estrategia concomitante y justifican su uso en tratamientos con intención curativa (64,121,290). Recientemente, en un ensayo del *Intergrupo* (n.º 0099) se comparó la administración de altas dosis de DDP (100 mg/m³/3 semanas) durante la RT, seguida de tratamiento adyuvante con DDP + 5FU (3 ciclos) frente a RT como tratamiento único en pacientes con cáncer nasofaríngeo en estadio III/IV. Se observó un beneficio en la supervivencia sin enfermedad (SSE) (media de 52 meses frente a 13 meses, $p < 0,0001$) y la ST (media de 80 meses frente a 55 meses, $p = 0,0007$) (5). El estudio 22962 del *EORTC*, iniciado hace poco, es un ensayo de fase III para comparar la radioterapia convencional frente a la hiperfraccionada, con o sin tratamiento concomitante de DDP en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio T2-4.

En la tabla II se muestran los estudios postoperatorios de QT como agente único y RT concomitante. La serie de Bachaud se ha actualizado recientemente, observándose una mejora de la supervivencia en los pacientes tratados con un ciclo adyuvante de RT combinada con DDP semanal, en comparación con RT como tratamiento único (12). El control local mejoró en los tres ensayos. Al menos dos ensayos en curso (*RTOG 9501* y *EORTC 22931*) han asignado aleatoriamente a los pacientes a tratamientos con altas dosis de DDP y RT o RT postoperatoria como tratamiento único en pacientes con alto riesgo de recidiva locorregional (>1 ganglio positivo, afectación extraganglionar, márgenes positivos, afectación perineural o embolia tumoral vascular en el cuello). Asimismo, el tratamiento RT + DDP constituye el brazo de tratamiento de un ensayo de fase III con conservación de la laringe realizado por *EORTC* (protocolo 22954) en pacientes con cáncer hipofaríngeo o laríngeo reseccable.

Los tratamientos concomitantes con un único fármaco citotóxico no tienen efecto alguno en la tasa de recidiva a distancia, lo que sugiere que este enfoque no es lo suficientemente eficaz contra las micrometástasis (264).

A 2. Poli-quimioterapia y RT concomitante

Esta estrategia ofrece más posibilidades que los tratamientos concomitantes con un agente único, porque su objetivo no es sólo el control locorregional del tumor, sino también el tratamiento eficiente de las metástasis. La toxicidad ha sido en general bastante elevada, precisando en algunos ensayos un fraccionamiento poco habitual o radioterapia dividida en ciclos.

A 2 i. Quimioterapia basada en 5FU

La combinación de 5FU en infusión continua (i.c.) y DDP o MMC ha sido el tratamiento farmacológico añadido preferentemente a la radiación en los cánceres de cabeza y cuello. Algunos estudios piloto han obtenido resultados interesantes con unas tasas elevadas de respuesta completa (RC), pero sin mejoras espectaculares en la supervivencia comparado con los controles históricos (1,2,25,56,81,169,190,270). La tabla III contiene una selección de los ensayos de fase II realizados recientemente. En algunas series con RT convencional se ha observado un cumplimiento muy bajo del protocolo de tratamiento (53). El hiperfraccionamiento, los regímenes divididos en ciclos y las estrategias alternantes aumentan la tolerancia de estos tratamientos agresivos (4,25). Incluso con estas modificaciones, el tratamiento concomitante en la zona de la cabeza y el cuello causa una morbilidad aguda considerable. Por ejemplo, Leyvraz y cols. publicaron los resultados de un tratamiento alternante con RT y DDP+5FU+Vindesina. La tasa de respuesta fue del 96% y la incidencia de mucositis grado

TABLE II

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE POSTOPERATORIA (AGENTE UNICO) PARA PACIENTES CON CANCER DE CABEZA Y CUELLO. ENSAYOS ALEATORIOS

<i>Autor</i>	<i>Ref.</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>N. pac. evaluables</i>	<i>Control locorregional</i>	<i>Supervivencia (%)</i>
Gupta y cols.	105	MTX 100mg/m ² x 2 + RT frente a RT 45-55 Gy in 3 semanal	313	p=0,016	NS
Bachaud y cols.	12	CDDP / semanal + RT frente a RT 54-74 Gy	83	77% p<0,08 59%	36 p<0,01 13%
Haffty y cols. (Univer. Yale)	106	MMC ± Dicumarol + RT frente a RT 58-60 Gy	113	87% p<0,015 67%	56 NS* 41

*SSE: 67 y 44% con y sin MMC (p<0,03)

TABLA III

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE (POLIQUIMIOTERAPIA) PARA EL CANCER DE CABEZA Y CUELLO NO RESECABLE. SELECCION DE ESTUDIOS PILOTO

Autor	Ref.	Tratamiento	N.º pac. Estadio	RC (%)	Fracaso local (%)	Supervivencia media (meses)	Comentarios
<i>Quimioterapia basada en 5FU (i.c.)</i>							
Dobro y cols (Univ. de Viena)	56	MMC + 5FU RT 50 Gy	70 T2-4	48,6	33	23	Preoperatorio
Leyvraz y cols. (Lausanne)	160	P + 5FU ± VDS RT 48-60 Gy	91 II-IV	69,2	14	24	Adenectomía en caso de enfermedad residual
Adelstein y cols. (ECOG)	4	P + 5FU RT 30-68 Gy	57 III-IV	77	39	37	Cirugía si RP después de 30 Gy
Brizel y cols. (Univ. de Duke)	25	P + 5FU RT 70 Gy	46 II-IV	—	28	ST a 2 años: 73%	
Dragovic y cols. (Henry Ford Hosp.)	59	P + 5FU RT 70 Gy	34 IV	82	73	ST a 3 años: 38%	
Wibaulty cols. (IGR)	309	P + 5FU RT 70 Gy	57 IV	42	42	ST a 2 años: 27%	
<i>Quimioterapia basada en Hu + 5FU</i>							
Vokes y cols. (Univ. de Chicago)	289,297	FHX RT 70 Gy	71 91% IV	82	23	43	Cirugía en 37 p. QT de inducción

* tasa actuarial de control local a 3 años; ** tasa actuarial de control local a 2 años; RP = respuesta parcial; ST = supervivencia total.

III-IV fue del 81% (160). La modulación de 5FU con leucovorin (LV) y su administración conjunta con DDP y RT, han conseguido resultados alentadores (306).

A 2 ii. Quimioterapia basada en la interacción 5FU-HU

5FU y HU son fármacos activos contra los carcinomas epidermoides, interactúan uno con otro y con la radiación. La combinación 5FU+HU+RT (FHX) ha sido estudiada en varios estudios piloto realizados principalmente en la Universidad de Chicago. FHX ha conseguido una tasa considerable de RC en pacientes irradiados (6/14) o no irradiados (12/17) previamente. Sólo el 16% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron FHX sufrieron una recidiva local (289). Con la administración de FHX a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio IV tras QT de inducción con DDP+5FU+LV+IFN se obtuvo una tasa de respuesta significativa (82%) y una mejora de la supervivencia media (43 meses) (292,297). Para intensificar este plan de tratamiento, el DDP se añadió durante la RT, mejorando así las tasas de control local a expensas de una toxicidad aguda inaceptable (291). Otras variaciones del tratamiento consisten en cambiar la dosis de DDP y utilizar factores de crecimiento hemopoyético. La eficacia

se mantiene (21 RC en 28 pacientes sin posibilidad de resección; 91% de los pacientes sin recidiva local durante el primer año) y la tolerancia ha mejorado (294). El Taxol se ha introducido en los estudios de fase I con FHX debido a su actividad contra el carcinoma epidermoide y su sinergismo con la radiación (295).

A 2 iii Otras combinaciones

El desarrollo de planes de poliquimioterapia que administrados con dosis radicales de radiación en la zona de la cabeza y el cuello puedan ser tolerados no es una tarea sencilla. Por ejemplo, las combinaciones de Bleo y derivados del platino producen una considerable toxicidad para la mucosa y una tasa de respuesta no muy buena (67). Los resultados preliminares de un pequeño ensayo aleatorio con Bleo+MMC+RT parecen indicar un cumplimiento satisfactorio del tratamiento y son alentadores (252).

A 2 iv. Ensayos aleatorios

Dos ensayos aleatorios han comparado la radioquimioterapia intermitente concomitante frente a RT como trata-

miento único, con resultados negativos (138,304). Keane y cols. utilizaron un tratamiento dividido en ciclos de RT con períodos de descanso de 4 semanas entre los ciclos y una dosis total no superior a 50 Gy (138). Weissler y cols. publicaron los resultados preliminares de un ensayo en un reducido número de pacientes y, por consiguiente, sus conclusiones no son definitivas (304). Al contrario que los anteriores ensayos, Merlano y cols. observaron una mayor tasa de RC y de supervivencia con la radioquimioterapia alternante que con RT como tratamiento único en un ensayo aleatorio en el que participaron 157 pacientes (177). Estos resultados se han actualizado recientemente, confirmando la superioridad del tratamiento combinado en términos de ST (24% frente al 10%), SSE (21% frente a 9%) y control locorregional (64% frente a 32%) (178).

Los ensayos de fase III que están realizando actualmente el *Intergrupo* y *RTOG* (n.º 9111) comparan la radioquimioterapia concomitante frente a RT como tratamiento único en tumores no reseables en estadio III-IV de la cavidad oral-orofaringe-hipofaringe-laringe, y la radioquimioterapia concomitante frente a QT neoadyuvante en carcinoma de laringe en estadio III-IV, respectivamente. El principal objetivo del segundo ensayo es encontrar el mejor tratamiento para conservar los órganos.

La QT neoadyuvante para el cáncer de cabeza y cuello ha sido estudiada en numerosos ensayos aleatorios. A pesar de los resultados negativos obtenidos en la mayoría de los estudios (260), este enfoque ha conseguido una rápida aceptación en la práctica clínica. Al menos, seis ensayos aleatorios han utilizado QT neoadyuvante seguidas de RT como brazo de control para determinar la eficacia de la radioquimioterapia conco-

mitante (3,176,210,236,242,271). La tabla IV contiene los estudios publicados en forma de artículo. En general, los tratamientos concomitantes consiguieron mejores tasas de control locorregional, aunque este beneficio no tuvo un impacto significativo en la supervivencia, en parte debido a la mayor mortalidad no relacionada con el cáncer en los brazos de tratamientos concomitantes, que exigió un mayor apoyo médico.

Dos metaanálisis han intentado determinar el beneficio de los tratamientos combinados en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. El-Sayed y cols. observaron una reducción de la mortalidad (coeficiente 0,78, IC = 0,67-0,92) con el uso de radioquimioterapia concomitante. Por otra parte, el efecto de la QT neoadyuvante y adyuvante no fue el suficiente para causar una mejora significativa de la supervivencia (65). Munro y cols. estimaron una mejora de la supervivencia del 12,1% con la radioquimioterapia concomitante y de sólo un 3,7% con la QT neoadyuvante (188).

Se puede concluir que existen evidencias que apuntan a un mayor potencial de mejora de la supervivencia en el cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello con radioquimioterapia concomitante que con tratamientos secuenciales, las conclusiones definitivas deben esperar a los resultados de los ensayos aleatorios que se están realizando en la actualidad.

B. CANCER DE ESOFAGO

Se necesitan nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la escasa supervivencia de los pacientes con

TABLA IV
RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE FRENTE A QT Y RT SECUENCIAL PARA CANCER DE CABEZA Y CUELLO.
ENSAYOS ALEATORIOS

<i>Autor</i>	<i>Ref.</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>N. pac. evaluables</i>	<i>Fracaso locorregional</i>	<i>Supervivencia</i>
Adelstein y cols. (Cleveland Clin.)	3	DDP+5FU x 3 » RT frente a DDP+5FU+30 Gy x 2	48		NS en ST SSE (p<0,05)
Merlano y cols. (Genoa)	176	VBL+Bleo+MTX»RT frente a CT + RT alternante	116		10% ST (p<0,05) 22%
Taylor y cols. (Univ. de Chicago)	271 frente a	DDP+5FU(c.i.) x 3 » RT 214 frente a DDP+5FU+RT		55% SSE (p=0,003) 39%	NS en ST*
Pinnaro y cols. (Roma)	210	DDP+5FU(c.i.) x 3 » RT frente a DDP+RT	93	NS	NS
Salvajoli y cols. (Sao Paulo)	236	RT (79 Gy) frente a CT**> RT frente a CT***, + RT	30 30 30		ST (p=0,706)

* Ninguna diferencia en ST, pero en el brazo de tratamiento secuencial se produjeron más muertes relacionadas con el cáncer (p=0,011); **QT secuencial: Vinblastina, MMC, DDP, Bleo; ***QT concomitante: DDP, Bleo.

carcinoma localmente avanzado de esófago (T2-4). En la actualidad se están realizando estudios de QT preoperatoria, QT-RT preoperatoria y QT+RT radical. La QT preoperatoria no ha conseguido ninguna mejora de la supervivencia en cuatro ensayos aleatorios (73). A continuación se comentan brevemente los tratamientos combinados, con y sin cirugía.

B 1. Radioquimioterapia preoperatoria

B 1 i. Estudios de fase II

La tabla V contiene algunos estudios piloto. La mayoría de los ensayos publicados recientemente han combinado 5FU y DDP con dosis moderadas de radiación (30-45 Gy). En la Universidad Estatal de Wayne, el tratamiento combinado para el cáncer anal sirvió como modelo para diseñar la estrategia de tratamiento combinado en el cáncer de esófago. La quimioterapia (10 mg/m² de MMC el día 1 y 1000 mg/m²/día de 5FU los días 1-4 y 29-32) y las dosis de RT (30 Gy) se adminis-

traron 3-4 semanas antes de la intervención quirúrgica. Los pacientes con tumor residual tras la cirugía recibieron 20 Gy y más QT. Los resultados muestran una tasa notable de respuesta completa (RC), una elevada mortalidad (26%) y una supervivencia media de 12 meses en todo el grupo y de 18 meses en los pacientes sometidos a resección completa (82). El DDP (100 mg/m² los días 1 y 29) sustituyó al MMC en las siguientes series. Las tasa de RC y mortalidad fueron aproximadamente iguales, pero la supervivencia media fue mejor (18 meses en todo el grupo, 24 meses tras resección completa) (157). La toxicidad fue tolerable y consistió principalmente en leucopenia y neumonitis, sin mortalidad asociada. En pacientes con RC, no se detectaron fracasos locales.

Dos grupos cooperativos reprodujeron los resultados con el tratamiento DDP+5FU+RT. SWOG (South Western Oncology Group) incluyó 113 pacientes en un ensayo que consiguió una tasa de RC patológica del 25%, una mortalidad operatoria del 11%, y una supervivencia media de 12 meses en todo el grupo, de 14 meses en los pacientes operados y de 32 meses en el subgrupo con RC (216). RTOG trató a 41 pacientes y obtuvo

TABLA V
RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE PREOPERATORIA PARA EL CANCER DE ESOFAGO. ESTUDIOS DE FASE III.

Autor	Ref.	QT	RT (Gy)	N.º pac.	Operables (%)	Resecables (%)	Mortalidad (%)	RC (%)	Supervivencia media (m)	Supervivencia a 5 años (%)
Franklin y cols. (Univ. Estatal de Wayne)	82	MMC + 5FU	30	30	76	76	26	26	12	—
Leichman y cols. (Univ. Estatal de Wayne)	157	DDP + 5FU	30	21	90	71	27	26	18	—
Poplin (SWLOG)	216	DDP + 5FU	30	113	63	49	11	25	12	16*
Seydel y cols. (RTOG)	244	DDP + 5FU	30	41	66	66	4	29	13	8
Bedenne y cols.	15	DDP + 5FU	30	92	83	83		24	17	—
Burmeister y cols.	28	DDP + 5FU	30-35	78				19		40.3
Dosis de RT > 30 Gy										
Carter y cols.	35	DDP + VP16	45	31		53	3	42	13	
Forastiere y cols. (Univ. Michigan)	77,8	DDP + 5FU + VBL	37.5	43	95	91	2	24	29	34
Malhaire y cols. (Brest, Francia)	172	DDP + 5FU	37	56	96	93	11	38	37	30
Bates y cols. (Univ. Carol. del Norte)	14	DDP + 5FU	45	35	100	94	8.5	51	26	
QT antes de la radioquimioterapia										
Stahl y cols. (Univ. de Essen)	255	DDP + 5FU + LV + VP16 DDP+VP16	40	52	94	92	15	33	—	37***

RC: respuesta patológica completa en pacientes operados; * supervivencia a 3 años; ** supervivencia a 4 años; ***supervivencia a 3 años en el grupo de pacientes operados.

resultados similares: una tasa de RC del 29% y una supervivencia media de 13 meses. Resumiendo los ensayos de fase II, los resultados son homogéneos: reseccabilidad 70%, resección completa del 65%, tasa de RCp del 25%, mortalidad operatoria del 15% y supervivencia media de 15 meses, el doble que en los pacientes con resección completa (73,172).

Una de las series más completa de radioquimioterapia preoperatoria es la de la Universidad de Michigan. La QT combinó 3 fármacos, dos de ellos administrados mediante infusión continua: 20 mg/m² de DDP en i.c. los días 1-5 y 17-21; 300 mg/m²/día de 5FU en i.c. durante el ciclo completo de RT y 1 mg/m²/día de vinblastina los días 1-4 y 17-20. La dosis de radiación (37,5 Gy/15 fx/3 semanas o 45 Gy/30 fx/3 semanas) fue un poco superior que en otros estudios, y el tipo de cirugía fue una esofagectomía transhiatal. La mayoría de los procedimientos quirúrgicos (84%) consiguieron una resección completa. La tasa de respuesta completa fue similar a la obtenida en anteriores series (24%), pero la supervivencia media fue considerablemente mejor: 29 meses para todo el grupo y 42 meses para los pacientes con resección completa (77). El patrón de recidivas demostró la elevada eficacia del tratamiento combinado para controlar el tumor primario: no se detectaron fracasos locales y sólo el 26% sufrieron una recidiva regional. El fracaso distante, en el 74% de los pacientes, causó la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer. Los pacientes fueron hospitalizados durante el tratamiento preoperatorio debido a su considerable toxicidad, principalmente mielosupresión de grado 3-4 (93%), neutropenia y fiebre (63%), y el 79% de los pacientes necesitaron soporte nutricional (78%).

Los estudios más recientes han utilizado dosis de radiación cercanas a 40 Gy y/o QT de inducción antes de la radioquimioterapia, obteniendo resultados tan buenos como los de las series de Forastiere (14,172,255). La incorporación de VP16 (255,310) o VP16 + LV (29) a la QT no ha conseguido un beneficio adicional en términos de respuesta, reseccabilidad o supervivencia.

B 1 ii. Estudios aleatorios

Algunos estudios aleatorios han examinado el valor de la radioquimioterapia neoadyuvante en el carcinoma locoregional de esófago. En un estudio de la Universidad de Michigan, se asignaron 50 pacientes aleatoriamente a tratamiento combinado o sólo cirugía. Los resultados preliminares no revelaron diferencias significativas en la reseccabilidad y la supervivencia (283). El estudio EORTC-40881 incluyó sólo a pacientes con carcinoma de células escamosas. El brazo experimental (18,5 Gy/5fx + 80 mg/m² de DDP en las semanas 1 y 4) no obtuvo mejores resultados que el de sólo cirugía (98). En un estudio francés 86 pacientes con cáncer de células escamosas fueron asignados aleatoriamente a tratamiento alternante neoadyuvante (DDP+5FU en las semanas 1 y 4, RT 20 Gy/10 fx en las semanas 2 y 3) o sólo cirugía, sin que se observaran diferencias en las tasas de supervivencia a 3 años (19,2% en el brazo de

tratamiento combinado frente a 13,8% en el control) (159). Recientemente, un estudio irlandés ha publicado resultados positivos en 113 pacientes con adenocarcinoma que fueron asignados aleatoriamente a RT (45 Gy/15 fx) combinado con DDP+5FU (i.c.) o sólo cirugía. En el 82% de los pacientes operados directamente se encontraron ganglios positivos, frente a sólo el 42% de los pacientes en el brazo experimental. La tasa de supervivencia fue mejor en el brazo del tratamiento combinado (16 meses frente a 11 meses, p = 0,01). La diferencia en la tasa de supervivencia a 3 años fue significativa (37% frente a 6%, p = 0,01) (299).

B 2. Radioquimioterapia radical

La elevada tasa de mortalidad postoperatoria tras el tratamiento combinado (157,255) y los alentadores resultados obtenidos en términos de control local y supervivencia en tumores con RC (216), han planteado la cuestión del potencial curativo de la radioquimioterapia sin ningún otro tratamiento Asociado. Un tratamiento no quirúrgico es menos restrictivo que la cirugía en cuanto a la selección de pacientes, la función de deglución probablemente se conserva mejor y el tratamiento quirúrgico de las recidivas sigue siendo siempre una posibilidad (45).

B 2 i. Estudios de fase II

La tabla VI contiene una selección de estudios de fase II de la radioquimioterapia concomitante radical en el cáncer de esófago. La mayoría de los tratamientos estudiados en esta serie se mostraron activos contra el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma y causaron una toxicidad aceptable. Las tasas de supervivencia fueron similares a las de las series quirúrgicas y mejores que las de las series históricas de RT como tratamiento único (36,47,128,137,224). Chan y cols. (36) obtuvieron una tasa de supervivencia a 2 años del 32% con radioquimioterapia frente a 10% con RT como tratamiento único (p = 0,05). John y cols. (128) obtuvieron una tasa de supervivencia a 2 años del 29% con radioquimioterapia frente a un 13% con RT como tratamiento único (p = 0,023).

Merece la pena mencionar tres series que compararon la radioquimioterapia radical frente a radioquimioterapia neoadyuvante en estudios retrospectivos. Richmond y cols. (224) analizaron los resultados en tres grupos de pacientes que recibieron RT como tratamiento único, radioquimioterapia radical o radioquimioterapia neoadyuvante. La supervivencia media y la supervivencia a 2 años fue de 5 meses y 0%, 12 meses y 37%, y 13 meses y 38% en los grupos de RT, RT+QT y RT+QT+S, respectivamente. Herskovic y cols. (114) han revisado la experiencia de la Universidad Estatal de Wayne en tratamientos combinados con y sin cirugía. En 89 pacientes, la intención de tratar incluía cirugía, pero sólo 50 pacientes fueron finalmente operados. Su supervivencia media y su supervivencia a 2 años fue de 10 meses y 20%, respectivamente, no mejor que en los

TABLA VI
RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE RADICAL PARA EL CANCER DE ESOFAGO

Autor	Ref.	Dosis de radiación (Gy)	QT	N.º de pac.	RC (%)	Supervivencia media (media)	a 2 años (%)
Coia y cols.	47	60	MMC + 5FU	57	87	18	29§
		50*	MMC + 5FU	33		8	3
Keane y cols.	137	45-50	MMC + 5FU	35	48	12	28
Herskovic y cols.	114	50	DDP + 5FU ϵ	22	73	22	36
Chan y cols.	36	40-50	MMC + DDP + 5FU	21	86	13	32
Richmond y cols.	224	56-60	DDP + 5FU	25	57	12	37
John y cols. [^]	128	41,5-50,4	MMC + DDP + 5FU	30	77	11	29
Gill y cols.	99	54-60	DDP + 5FU	36	—	17.6	65
Zenone y cols.**	313	64	DDP + 5FU	55	—	18	37§
Seik y cols.	243	40s	DDP + 5FU	35	71	17	41
Lokich y cols.**	166	44-69	5FU	13	92	16	22§
Sakai y cols.	235	60-74	5FU	28	52	—	32
Burmeister y cols.	28	60	DDP + 5FU	137	—	—	43.2§
Minsky y cols.**	182	64,8	DDP + 5FU	37	—	20	—

* Tratamiento paliativo en pacientes con estadios III-IV.; § supervivencia a 3 años; ** QT neoadyuvante antes de la radioquimioterapia; ϵ El tratamiento incluyó Bleo y MMC no concomitante con RT; [^] El tratamiento incluyó MTX, 5FU y LV no concomitante con RT; dc: dividido en ciclos.

pacientes tratados con radioquimioterapia radical (22 meses y 36%). Un estudio multicéntrico realizado en Australia y Nueva Zelanda ha llegado a una conclusión similar: la supervivencia no se ve afectada por la cirugía en los pacientes tratados con radioquimioterapia (tasa de supervivencia a 3 años: 43% y 40% con y sin cirugía, respectivamente (28).

No obstante, el análisis de la pauta de recidiva en las series de radioquimioterapia radical indica que el problema del fracaso local no se ha resuelto satisfactoriamente: la tasa de fracaso local se aproxima al 55%, siendo el primer lugar de fracaso en casi el 35% de los pacientes (73). Se necesitan regímenes RT-QT más eficaces. Debe insistirse en la baja toxicidad y las elevadas tasas de RC, 83% (30), 92% (166), conseguidas con 5FU (i.c.) combinado con RT.

B 2 ii. Estudios aleatorios

La tabla VII contiene los resultados de los estudios aleatorios realizados para determinar el valor de la radioquimioterapia frente a RT como tratamiento único. RTOG asignó aleatoriamente a 121 pacientes a los distintos tratamientos. En el brazo de control, los pacientes recibieron 64 Gy en fracciones de 2 Gy. En el brazo de tratamiento combinado, la dosis de radiación fue de 50 Gy y la QT consistió en 5FU (i.c.) administrado las semanas 1,5,8 y 11 y DDP el primer día del ciclo de RT.

Las diferencias en las tasas de supervivencia a 2 años fueron estadísticamente significativas. Se produjo una mejora en las tasas de control local y distante, pero los fracasos locales fueron todavía considerables con el tratamiento combinado (44%). La morbilidad fue significativamente más severa en el brazo de tratamiento combinado (grado III-IV: 64% frente a 28%) (115).

Los estudios aleatorios previos con Bleo y ADR combinados con radiación no mostraron ninguna ventaja frente a RT como tratamiento único (63). Sin embargo, MMC + 5FU combinados con radiación fue el tratamiento utilizado en dos estudios aleatorios que obtuvieron resultados positivos. ECOG utilizó esta combinación en un estudio en el que participaron 238 pacientes, observando una supervivencia media de 14,9 meses y 9 meses en el brazo del tratamiento combinado y en el brazo de control, respectivamente. Por desgracia, la cirugía se permitió en ambos grupos sin que se aplicaran criterios estrictos para la selección de los pacientes. La interpretación de los resultados resulta, por lo tanto, difícil (249). Un pequeño ensayo basó la QT en la combinación MMC + 5FU, añadiendo Bleo. Los resultados sugieren una tendencia a una mayor supervivencia con radioquimioterapia (8).

El estudio randomizado del *Intergrupo* que se está realizando en la actualidad (INT 0123) se basa en el estudio del RTOG y compara el mismo plan de QT combinado con 50 Gy o 64 Gy. La intensificación se limita a la dosis de radiación, porque la toxicidad fue

TABLA VII

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE RADICAL FRENTE A RT PARA EL CANCER DE ESOFAGO. ESTUDIOS DE FASE III.

Autor	Ref.	RT	QT	N:º pac.	Supervivencia	
		(Gy)			media (media)	a 2 años (%)
Earle y cols. (ECOG)	63	50-60	Bleo	77	6,2	11
		50-60	—		6,4	12
Sischy y cols. (ECOG)	238	60	SFU-MMC		14,9	—
		60	—		9	—
Araujo Brasil)	8	28	MMC-5FU-Bleo	59		38 (16)*
		31	—		—	(6)
Herskovic (RTOG)	115	50	CDDP-5FU	121	12,5	38 (31)**
		64	—		8,9	10 (0)

*Entre paréntesis, supervivencia a 5 años; **Entre paréntesis, supervivencia a 3 años

excesiva en un estudio de fase II en el que se intensificó la QT (tasa de mortalidad: 11%) (182).

Conclusiones: 1) La cirugía es el tratamiento de referencia, frente al que deben compararse los nuevos tratamientos combinados; 2) Los pacientes sin posibilidad de resección pero con un buen estado funcional son candidatos adecuados para radioquimioterapia; 3) La cirugía después de la radioquimioterapia es objeto de debate, pero cualquier tratamiento alternativo a la cirugía debe conseguir unas tasas suficientes de control local. Convendría disponer de combinaciones QT + RT más eficaces; 4) La distinción entre carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma puede ser importante para evaluar los resultados de la radioquimioterapia.

Las nuevas tendencias en el tratamiento combinado del cáncer de esófago son la biomodulación de 5FU con LV o interferón, la intensificación de la dosis con el uso de factores de crecimiento hematopoyético (296), la administración de QT antes de la radioquimioterapia (182,254,284) y la inclusión de QT adyuvante en los protocolos terapéuticos.

C. CANCER GASTRICO

El tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico consigue resultados subóptimos (85, 139,168). Sólo el 50% de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico tienen tumores reseccables y la cirugía es curativa sólo en el 20-50% de los pacientes tras la resección completa. La pauta de recidiva es mixta, con el mismo número de fracasos locorregionales que distantes (104). Una QT adyuvante eficiente combinada con técnicas actualizadas de RT debería, en teoría, mejorar el resultado de los pacientes operados y/o ofrecer alguna esperanza a los pacientes inoperables. Se ha demostrado repetidamente en numerosos ensayos clínicos que la RT postoperatoria

como tratamiento único (107) o la QT adyuvante no son suficientemente eficientes para mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico operado. La función de la RT como tratamiento único en los pacientes no operados es exclusivamente paliativa.

C 1. Radioquimioterapia adyuvante en pacientes con resección curativa

La radiación más 5FU ha sido la combinación citotóxica más estudiada. Moertel y cols. (183) de la Clínica Mayo, realizaron un estudio aleatorio para comparar cirugía como tratamiento único frente a RT postoperatoria (37,5 Gy en 24 fx.) y 5FU (15 mg/kg bolus x 3) en 62 pacientes con pronóstico sombrío: carcinoma subvariedad escirro, metástasis en ganglios linfáticos, tumores localizados en el cardias o afectación de estructuras adyacentes. El tratamiento adyuvante mejoró la tasa de supervivencia: supervivencia a 5 años del 23% frente al 4% en el brazo de control. Algunos pacientes asignados aleatoriamente al brazo experimental (n = 10) no recibieron nunca el tratamiento adyuvante, lo que constituye un factor de confusión a la hora de evaluar este ensayo. Lo más probable es que la mejora de la supervivencia se debiera a una reducción de la tasa de fracaso locorregional (39% frente a 54%). Un estudio con un diseño similar y dosis de radiación incluso menores (20 Gy) que en la Clínica Mayo, obtuvo resultados negativos (54). EORTC obtuvo resultados negativos en un ensayo aleatorio con cuatro brazos de tratamiento (RT frente a RT + 5FU concomitante frente a RT + 5FU adyuvante frente a RT + 5FU concomitante + 5FU adyuvante) en 81 pacientes tras resección curativa y en 21 pacientes tras cirugía paliativa. Se observó una cierta tendencia a favor del tratamiento combinado con 5FU concomitante y adyuvante, pero las diferencias no fueron significativas.

La supervivencia media fue de 12 meses, 10 meses, 15 meses y 18 meses, respectivamente (21).

La tasa de supervivencia a 5 años conseguida en los estudios de fase II más recientes con FU concomitante (250) o con diferentes regímenes de QT concomitante no ha superado el 23% del ensayo de la Clínica Mayo.

C 2. Radioquimioterapia para el cáncer gástrico localmente avanzado no resecable

El cáncer gástrico que no puede researse tiene un pronóstico sombrío. La mayoría de los médicos no consideran justificados los tratamientos radicales. La radioquimioterapia se introdujo en este contexto con intención paliativa. El primer estudio aleatorio se realizó en la Clínica Mayo, comparando RT como tratamiento único (40 Gy) frente a RT + 5FU (15 mg/kg/día - 3 bolus). La supervivencia media con sólo RT fue de 6 meses, peor que la de 13 meses obtenida con el tratamiento combinado (39). *GITST* (Gastro-Intestinal Tumor Study Group) probó un tratamiento más agresivo en un ensayo aleatorio (n° 8274) en pacientes con tumores no resecables o con enfermedad residual tras la cirugía. El grupo de control recibió QT con MMC + 5FU. El brazo experimental recibió la misma QT seguida de RT (50 Gy) + 5FU. Se observó una morbilidad y una mortalidad considerables asociadas al tratamiento, pero los resultados a largo plazo indicaron unas tasas de supervivencia más altas tras el tratamiento combinado que en el brazo de control (supervivencia a 5 años: 18% frente a 6%) (89). En otro ensayo posterior se comparó una QT más eficiente en teoría (MMC + 5FU + ADR) con el mismo tratamiento seguido por RT (43,2 Gy) + 5FU. El grupo que sólo recibió QT consiguió una tasa de supervivencia a 3 años del 11% frente al 7% en el brazo del tratamiento combinado. El volumen del tumor condicionó el resultado. La supervivencia media fue de 10 meses en los pacientes operados, 13 meses en los pacientes con tumor residual macroscópico después de la cirugía y 15 meses en los pacientes con tumor residual microscópico (95%). Otro ensayo realizado por *ECOG* (Eastern Cooperative Oncology Group) no pudo demostrar beneficio alguno con el uso de RT (40 Gy) + 5FU frente a 5FU como agente único. En 57 pacientes con tumores no resecables, la supervivencia media tras QT como tratamiento único fue de 9,3 meses, similar a los 8,2 meses obtenidos en el brazo del tratamiento combinado (145).

Las poblaciones estudiadas en estos ensayos se caracterizan por pacientes con tumores en estadio avanzado, propensos a la propagación distante. Un beneficio limitado en el control locorregional no tendría ningún impacto en las tasas de supervivencia de una población de pacientes propensa a sufrir una elevada incidencia de recidiva metastásica. Por otra parte, las dosis de radiación inferiores a 50 Gy no son suficientes para controlar los tumores macroscópicos. Puesto que dosis más altas comprometerían la tolerancia de las estructuras adyacentes, sólo la enfermedad microscópica podría controlarse con radiación en el abdomen superior.

Conclusiones: La radioquimioterapia podría promover un mayor control locorregional y mejorar la supervivencia en pacientes con tumores resecados y enfermedad residual microscópica, pero esta hipótesis todavía no se ha demostrado. El tratamiento de los tumores no resecables sigue siendo principalmente paliativo. Una QT más eficaz y/o unas técnicas de radiación más sofisticadas podrían cambiar esta estrategia a una posición más radical. En la actualidad se está realizando un ensayo de fase III (INT 0116) en pacientes con tumores resecados en estadio IB-IV asignados aleatoriamente a RT (45 Gy) + 5FU bolus + LV frente a un brazo de control sin tratamiento adyuvante tras la cirugía. En este estudio, que está previsto que haya reclutado 330 pacientes a finales de 1997, podrán detectarse incluso pequeñas diferencias en la supervivencia.

D. CANCER DE PANCREAS

El cáncer de páncreas es una entidad clínica frustrante para cirujanos y oncólogos. La tasa de resecabilidad es muy baja (10%) (103). Incluso después de la resección, en el 50% de los pacientes se produce recidiva local (272) y la probabilidad de supervivencia a largo plazo no supera el 25%. Algunos autores han utilizado RT antes y después de la cirugía, con una morbilidad considerable y sin beneficios aparentes. Los fármacos citotóxicos disponibles en la actualidad tienen una eficacia limitada contra este tipo de tumor.

D 1. Radioquimioterapia para tumores no resecables

Moertel y cols. publicaron los resultados del primer ensayo aleatorio en el que se comparaba la RT como tratamiento único frente a RT (40 Gy) + 5FU (bolus) en pacientes con cáncer de páncreas no resecable. La supervivencia media en el grupo que recibió tratamiento combinado fue de 10 meses frente a 6 meses en el grupo de control (185). El *GITSG* (GI 9273) confirmó los resultados previos y observó una mayor tasa de supervivencia en los pacientes que recibieron altas dosis de RT (60 Gy) asociada a 5FU (supervivencia media = 40 semanas) (88). Un estudio posterior demostró una supervivencia equivalente después de 60 Gy + 5FU o 40 Gy + ADR. No obstante, la morbilidad fue mayor con el tratamiento de ADR (90). La función de la radioterapia en los tumores no resecables ha sido cuestionada por los resultados de un estudio del *ECOG* que no observó diferencias en el resultado de un grupo de pacientes tratados con 5FU semanalmente y otro grupo tratado con radioquimioterapia (RT + 5FU) (145). Por otra parte, un estudio reciente del *GITSG* (GI 9283) el que se comparaba QT como tratamiento único (Estreptozocina, MMC, 5FU) frente al mismo régimen de QT y radioquimioterapia (RT + 5FU bolus) obtuvo mejores resultados en el brazo de tratamiento combinado (supervivencia a 1 año: 41% frente a 19%) (94). A pesar de todo, la esperanza de vida de la mayoría de los pacientes del brazo experimental fue inferior a un año.

D 2. Radioquimioterapia para tumores resecables

Los resultados iniciales en tumores resecables promovieron el uso de radioquimioterapia como tratamiento adyuvante. El *GITSG* (GI 9173) asignó aleatoriamente a 43 pacientes con tumores resecables y buen estado funcional a RT como tratamiento único o RT (40 Gy divididos en ciclos) con 5FU (500 mg/m² bolus los días 1-3 de cada ciclo de RT). La supervivencia media en el grupo de radioquimioterapia fue significativamente mejor que en el grupo que sólo recibió RT (20 meses frente a 11 meses, $p = 0,03$) (91). Para confirmar estos resultados, cuestionados por un período de reclutamiento demasiado largo, se registraron otros 32 pacientes en el brazo experimental. La supervivencia media en este grupo fue de 18 meses (93). El subgrupo de pacientes con tumores confinados al páncreas tuvo un pronóstico mucho mejor que los pacientes con enfermedad más avanzada (supervivencia a 3 años: 40% frente al 6%). En el grupo inicial tratado con radioquimioterapia ($n = 21$), ocho pacientes seguían vivos al cabo de 2 años y 4 pacientes seguían vivos tras 5 años de tratamiento. Estos resultados fueron juzgados mejores que la mayoría de las series quirúrgicas publicadas. Por desgracia, ningún otro ensayo aleatorio ha analizado el papel de la radioquimioterapia adyuvante en los tumores resecables. *GITSG* 9173 es la única prueba del valor de esta estrategia.

Las experiencias de algunos centros respaldan el uso de tratamiento combinado en los pacientes operados. En la Clínica Mayo, un programa de tratamiento de 54 Gy + 5 FU consiguió una supervivencia media de 22,8 meses. En los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, el hígado y la cavidad peritoneal fueron los lugares recurrentes preferenciales (76). Es interesante seguir los cambios de estrategia de la Universidad de Pensilvania. En un primer período, los pacientes no recibían tratamiento adyuvante ($n = 33$). Posteriormente, los pacientes resecaos recibían tratamiento con RT (45 Gy) y 5FU bolus ($n = 19$). Desde hace poco, se ha añadido MMC al régimen de QT y el 5FU se administra mediante infusión continua ($n = 20$). Las tasas de recidiva local en estos tres grupos de pacientes fueron de 85%, 55% y 25%, respectivamente. Las tasas de supervivencia a 2 años fueron del 35%, 30% y 43%. En pacientes con márgenes de resección negativos, las diferencias en la supervivencia a 2 años fueron más evidentes: 41%, 33% y 59%, respectivamente (307). Puesto que la dosis de 5FU administrada en infusión continua podía ser la clave para optimizar el enfoque del tratamiento combinado, el ECOG realizó un estudio de fase I para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de 5FU i.c. asociada a RT (59,4 Gy en 33 fx. durante 6-7 semanas). La toxicidad limitante fue la mucositis y la DMT fue de 250 mg/m²/día (308). Se han realizado estudios similares para determinar la DMT de 5FU + LV asociado a RT convencional (118,184) y RT acelerada (223).

Finalmente, la radioquimioterapia se está estudiando en el contexto preoperatorio. En el Fox Chase Cancer Center, 31 pacientes recibieron RT (50,4 Gy) + 5FU i.c.

+ MMC antes de la cirugía. En el 40% de los pacientes se observaron algunos efectos paliativos, como la reducción de la intensidad del dolor. La tasa de resecabilidad fue del 55%. La toxicidad aguda severa (grado III-IV) afectó al 23% de los pacientes. La supervivencia a 3 años en los pacientes sometidos a resección quirúrgica fue del 48% frente al 0% en los pacientes con tumores no resecables (46). Algunas series han publicado resultados similares (68,116,125,223). El ECOG está probando esta estrategia en un estudio multicéntrico de fase II.

Conclusiones: Es preciso realizar nuevos estudios con radioquimioterapia como tratamiento único o como tratamiento adyuvante para el cáncer pancreático. Tres ensayos aleatorios respaldan su uso como tratamiento paliativo. Incluso con sólo un ensayo aleatorio que respalda el enfoque adyuvante, las experiencias piloto justifican su uso. Debe investigarse la radioquimioterapia preoperatoria para aumentar la resecabilidad, debido al sombrío pronóstico de los tumores no resecables. En los tratamientos combinados se están ensayando nuevos fármacos (Gemcitabina, CTB-11) relativamente activos contra el cáncer de páncreas y con aparente potencial radiosensibilizante.

E. CANCER DE RECTO

Tras la resección de un cáncer de recto con afectación de los ganglios (N1-2) o transmural (T3), el patrón de fracaso terapéutico inicial es local. Debido a la anatomía pélvica, es imposible conseguir unos márgenes amplios de resección radial. La incidencia de fracaso local depende del estadio: de un 10% en los estadios T1-2N0M0 a un 45%-65% en los estadios T3-4N1-2M0. El 75% de los pacientes con cáncer de recto que mueren presentan recidiva locorregional del tumor, con frecuencia asociada a síntomas muy debilitantes. Además, el rescate quirúrgico ha tenido un éxito limitado. Por otra parte, la diseminación metastásica está presente en el 65-75% de los pacientes que fallecen con cáncer de recto (83). Las tasas de supervivencia en las series quirúrgicas (45%-65%) no han cambiado en las últimas décadas. En este escenario, parece razonable intentar el tratamiento adyuvante del cáncer de recto con tratamientos combinados de RT y QT.

E 1. Radioquimioterapia adyuvante postoperatoria

En la tabla VIII se indican las series aleatorias que han examinado el tratamiento QT + RT concomitante postoperatorio adyuvante en el cáncer de recto. El protocolo del *GITSG* asignó aleatoriamente a 202 pacientes con cáncer de recto Dukes B y C a sólo cirugía o a tres brazos de tratamiento adyuvante: RT postoperatoria, QT postoperatoria (5FU y metil CCNU) o un tratamiento combinado con RT y QT. La única mejora estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años se observó en el brazo de tratamiento combinado comparado con cirugía (59% frente a 44%, $p = 0,005$). No se

TABLA VIII

RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE POSTOPERATORIA PARA EL CANCER DE RECTO. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIOS. RESULTADOS A 5 AÑOS

Estudio	Ref.	N.º pac.	Esquema de tratamiento	Dosis de RT (Gy)	QT Fármacos	Recidiva locorregional (%)	Progresión distante (%)	Supervivencia (%)
GITSG 7175	92,93	227	Control	—	—	24	34	44
			RT	40-48	—	20	30	52
			QT	—	mCCNU + 5FU	27	27	50
			QT + RT	40-48	mCCNU + 5FU	11	26	59
Mayo/NCCTG 79-4751	148	204	RT	45-50,4	-	25	46	48
			QT + RT	45-50,4	mCCNU + 5FU	14	29	57
Resultados a 4 años								
GITSG 7180	96	199	QT + RT	41,4	5FU	15	26	75
			QT + RT	41,4	mCCNU + 5FU	11	32	66
Intergrupo NCCTG 86-4751	194	660	QT + RT (bolus)	50,4-54	5FU±mCCNU	*	40	60
			QT + RT (c.i.)	50,4-54	5FU±mCCNU		31	70

*Sin diferencias significativas entre grupos.

observó ninguna reducción en la incidencia de metástasis distantes, pero se redujo la incidencia de recidiva local (11% frente a 24%) (92). En conjunto, comparando los resultados de los pacientes que recibieron RT frente a los que no la recibieron, se observó una mejora significativa en las tasas de control local (fracaso local: 16% frente a 25%, $p = 0,06$). Por otra parte, los pacientes que recibieron QT con o sin RT presentaron una menor incidencia de fracaso distante. El brazo de tratamiento combinado no fue superior al de RT en términos de supervivencia. En el ensayo de Mayo/NCCTG 79-4751, 204 pacientes con cáncer de recto resecaado en estadios II y III fueron asignados aleatoriamente a RT o a QT + RT (5FU durante la RT y 5FU/mCCNU antes y después de la RT), sin un brazo de control con cirugía como tratamiento único. En el brazo del tratamiento combinado se redujo el fracaso locorregional ($p = 0,036$) y las metástasis ($p = 0,011$) y mejoró la tasa de supervivencia ($p = 0,025$) (148). El NSABP R-02 es un ensayo aleatorio con cuatro brazos, dos de tratamiento combinado y otros dos de QT adyuvante postoperatoria como tratamiento único. Más de 700 pacientes han sido asignados aleatoriamente hasta 1993. Los resultados preliminares indican una reducción de las tasas de recidiva a 3 años con el tratamiento combinado frente a QT como tratamiento único (6,7% frente a 11,3%) (226).

La principal desventaja de los tratamientos combinados es su considerable toxicidad. En el estudio del GITSG, el 41% de los pacientes asignados al brazo de tratamiento combinado sufrieron toxicidad severa, frente al 31% de los pacientes tratados sólo con QT y el

18% de los pacientes del brazo RT (277). No obstante, en los ensayos de GITSG y NCCTG, las complicaciones a largo plazo no dependieron del tratamiento adyuvante. Un caso de leucemia aguda no linfocítica llamó la atención sobre el potencial leucemogénico del mCCNU. Una segunda generación de ensayos aleatorios está intentado responder a las siguientes preguntas importantes: Se puede reducir la toxicidad sin comprometer la eficacia de los tratamientos adyuvantes?, Es el mCCNU una parte esencial de los protocolos de tratamiento combinado?, Se pueden implementar las actividades citotóxicas y/o radiosensibilizantes del 5FU? En el diseño experimental de estos ensayos no se incluye ninguna pregunta sobre la RT.

El estudio 7180 del GITSG pretendía responder a la pregunta sobre el mCCNU. Doscientos diez pacientes fueron asignados aleatoriamente a RT + 5FU postoperatorio o a RT + (5FU/mCCNU). El hecho de que las tasas de recidiva local fueran similares no causó sorpresa alguna. Estadísticamente, la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia total no fueron diferentes, aunque se observó una tendencia en favor del grupo RT + 5FU. Se observaron también diferencias significativas en las tasas de fracaso distante, siendo menores en el brazo RT + 5FU (26% frente a 40%, $p = 0,05$). Estos resultados confirman el valor de los tratamientos adyuvantes combinados (los resultados en ambos brazos fueron mejores que en el brazo de control del GITSG 7175) y no respaldaron el uso de mCCNU (96). El ensayo adyuvante del Intergrupo (NCCTG 86-4751) examinó el papel del mCCNU y el 5FU administrado mediante

infusión continua (i.c.). Seiscientos ochenta pacientes recibieron RT postoperatoria y fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro tratamientos de QT: 5FU bolus (\pm mCCNU) y 5FU (i.c.) (\pm mCCNU). Las recidivas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con 5FU bolus (47% frente a 37%, $p = 0,01$), principalmente debido a una mayor tasa de fracaso distante (40% frente a 31%, $p = 0,03$). Se observó una tendencia hacia una menor tasa de fracaso local con 5FU (i.c.) ($p = 0,11$). Las tasas de supervivencia a cuatro años (63% frente a 53%) y de supervivencia total fueron superiores en los grupos que recibieron 5FU (i.c.). El mCCNU tuvo efecto en sólo un parámetro: pauta de toxicidad, con trombocitopenia más frecuente. El 5FU (i.c.) causó una diarrea más severa, mientras que el 5FU bolus causó una leucopenia más severa (194).

Todavía no se han publicado los resultados definitivos del *NSABP R-02* y el *Intergroup 0114*. El primer ensayo, cerrado en 1993, pretendía responder a tres preguntas: la primera referente a la función del mCCNU; la segunda sobre la función de la RT, puesto que este grupo cooperativo no acepta la RT postoperatoria como tratamiento de referencia; y la tercera sobre la eficacia del 5FU modulado con LV. El objetivo del ensayo del *Intergroup*, cerrado en 1992, era determinar la mejor QT combinada con RT: 5FU como agente único, 5FU + LV, o 5FU + LV + Levamasol. Durante la RT, sólo se investigaron dos QT: 5FU o 5FU + LV.

En la actualidad, otros dos ensayos están reclutando pacientes: *Intergroup 0144* y *NSABP R-03*. El estudio del *Intergroup* trata a todos los pacientes con RT + 5FU (i.c.) y examina tres planes de tratamiento farmacológico peri-RT: 5FU bolus, 5FU (i.c.) y 5FU + LV + Levamasol. El protocolo de *NSABP R-03* analiza la QT (5FU o 5FU + LV) en el segmento combinado del tratamiento adyuvante.

Se han publicado análisis de estudios pilotos referentes a los tratamientos adyuvantes con RT + 5FU tras la excisión local de tumores en fase precoz, aunque no se dispone de datos suficientes para respaldar plenamente la radioquimioterapia en este contexto (198,312).

E 2. Radioquimioterapia neoadyuvante preoperatoria

Los tratamientos preoperatorios con radioquimioterapia intentan reducir tumores localmente avanzados para mejorar su resecabilidad y tratar las posibles micrometástasis en una fase precoz del tratamiento. Aplicado a los tumores resecables cercanos a la línea pectínea, su objetivo es permitir los procedimientos quirúrgicos conservando al mismo tiempo el esfínter intacto. El objetivo final con los tumores no resecables es mejorar el control local y la supervivencia, mientras que el resultado esperado en los tumores resecables es mejorar la supervivencia ajustada a la calidad de vida. Normalmente, se toleran dosis mayores de QT en los tratamientos preoperatorios que en los postoperatorios (222). Se han publicado algunos estudios piloto interesantes sobre la radioquimioterapia preoperatoria en tumores no resecables y de localización distal, pero muy pocos ensayos aleatorios.

EORTC ha realizado el único ensayo de fase III hasta la fecha con QT + RT preoperatoria en el que participaron 247 pacientes con tumores resecables. Los brazos de tratamiento fueron RT frente a RT + 5FU. El plan de irradiación fue atípico: 34,5 Gy en 15 fracciones de 2,3 Gy durante 18 días con rayos AP-PA que se extendían en sentido superior al interespacio L1-2. Sólo se administró un ciclo de 4 días de 375 mg/m²/día de 5FU. En ambos grupos las tasas de control local fueron similares (85%) y la tasa de fracaso distante fue menor con 5FU ($p = 0,07$). Sin embargo, la supervivencia a 5 años en el brazo de tratamiento combinado fue aparentemente inferior que en el brazo de RT (46% frente a 59%, $p = 0,06$). El brazo de modalidad combinada presentó una mayor incidencia de efectos secundarios y muertes intercurrentes no malignas en el postoperatorio, mientras que las muertes por cáncer fueron mayores en el grupo que sólo recibió RT (23). La tasa de respuesta patológica completa conseguida en el brazo del tratamiento combinado fue del 2%, considerablemente menor que las respuestas publicadas en estudios pilotos más recientes que han utilizado dosis más altas de radiación (222). No sólo los aspectos técnicos de la RT son importantes para evitar una morbilidad innecesaria relacionada con el tratamiento, sino que la determinación de las dosis de fármacos utilizados en combinación con la radiación tiene una importancia crítica. En varios estudios de fase I del Memorial Sloan Kettering Cancer Center se ha intentado determinar la DMT del 5FU asociada a dosis bajas de LV y radiación en el contexto preoperatorio. La dosis recomendada fue de 325 mg/m², obteniéndose un 19% de respuestas completas, un 13% patológicamente confirmadas y una tasa de resecabilidad del 100% en 24 pacientes con tumores no resecables (181). Un ensayo similar de fase II del *EORTC* ha recomendado una dosis similar de 5FU, 350 mg/m² (22).

El ensayo de fase III del *EORTC* actualmente en curso (nº 22921) es un estudio de cuatro brazos sin un brazo de control con cirugía como tratamiento único; los brazos experimentales son RT preoperatoria, RT + 5FU + LV preoperatoria, RT preoperatoria y 5FU + LV postoperatoria, y RT + 5FU + LV preoperatoria más 5FU + LV postoperatoria.

Conclusiones: QT + RT concomitante constituye un tratamiento adyuvante eficiente después de la cirugía para el cáncer de recto T3-4N1-2. No existen datos procedentes de ensayos aleatorios para recomendar el tratamiento combinado. Muchos centros están intentando los protocolos de QT + RT preoperatoria. En la actualidad, al menos dos ensayos aleatorios están comparando los tratamientos combinados antes y después de cirugía. La QT concomitante en el ensayo *Intergroup 0147* es de 5FU + LV; en el *NSABP R-03*, la QT concomitante es 5FU o 5FU + LV. Ambos estudios están aplicando las recomendaciones de *MSKCC* sobre las dosis de 5FU cuando se combina preparatoriamente con RT y LV.

F. CÁNCER DE CANAL ANAL

Hace diez años, la resección abdominoperineal era el tratamiento habitual para el carcinoma epidermoide de

canal anal. A pesar de la agresividad de este tipo de cirugía, no elimina el riesgo de recidiva local, todavía relativamente alto en las series quirúrgicas (25%-40%) ni consigue tasas satisfactorias de supervivencia (a 5 años: 30-60%). Además, la calidad de vida de los que sobreviven después de este procedimiento mutilante se ve gravemente comprometida (231).

El tratamiento de modalidad combinada con QT + RT concomitantes ha realizado importantes contribuciones en los pacientes con cáncer anal (tabla IX). La radioquimioterapia es hoy en día el principal tratamiento para los tumores T2-4 en muchos centros. El control locoregional del tumor se consigue en el 70-90% de los pacientes y el 65-80% de los paciente siguen vivos 5 años después del tratamiento. Lo sorprendente es que estos resultados pueden conseguirse con dosis bajas o moderadas de radiación (30 Gy - 40 Gy) (192). Algunas series han realizado el seguimiento de pacientes durante más de diez años y los resultados son excelentes (supervivencia total = 85%) (129). El tamaño del tumor y la observancia del tratamiento son los principales factores de pronóstico (248). Los tumores menores de 2 cm se controlan sólo con RT (51). En el caso de los tumores de mayor tamaño, la QT concomitante es una parte esencial del tratamiento. La presencia de metástasis en ganglios no es una contraindicación para el tratamiento combinado, puesto que la respuesta de las metástasis en los ganglios linfáticos es tan buena como la del tumor primario (51).

El cáncer anal es una entidad clínica poco frecuente que dificulta el reclutamiento de pacientes para los ensayos aleatorios. En ausencia de una comparación directa con la resección abdominoperineal, la aceptación de radioquimioterapia como tratamiento de referencia es una decisión que

debería someterse a una crítica razonable. En la mayoría de los estudios piloto, la tasa de respuesta completa es impresionantemente alta, los resultados en términos de supervivencia no son peores que en las series quirúrgicas históricas y la conservación del esfínter intacto permite una función satisfactoria en la mayoría de los pacientes. Por estas razones, en la actualidad existe consenso general sobre la radioquimioterapia como el tratamiento más eficaz para el cáncer anal avanzado. Siguen existiendo algunas preguntas sin respuesta. Algunas de ellas hacen referencia a la RT (dosis, radiación, fraccionamiento, volumen de irradiación), otras están relacionadas con la QT (dosis de MMC, uso de DDP) o con la secuencia de RT y QT (tratamiento concomitante frente a secuencial). La dosis de radiación debería depender del tamaño del tumor. Las dosis moderadas, de 30 a 40 Gy, son subóptimas para el tratamiento de tumores mayores de 3 cm (tasa de control local = 65%) (192,248). Los tumores de ese tamaño necesitan dosis equivalentes iguales o superiores a 45 Gy. Las dosis de radiación de 45-50 Gy, combinadas con 5FU/MMC y administradas en ciclos continuos con fracciones mayores de 2 Gy, causan toxicidad aguda severa (51). Deberían estudiarse los regímenes de radiación divididos en ciclos o la utilización de regímenes hiperfraccionados, como en el protocolo 22953 de EORTC actualmente en curso.

Todavía no se ha establecido cuál es el tratamiento óptimo de QT que debe combinarse con RT. MMC parece ser esencial en el tratamiento de tumores grandes (> 2 cm). Cuando el 5FU se ha utilizado como agente único, los resultados no han sido tan buenos como en asociación con MMC (51,119). Es posible que el plan de administración de 5FU no sea el más apro-

TABLA IX
RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE PARA EL CANCER ANAL. ESTUDIOS CON 5FU Y MMC

<i>Autor</i>	<i>Ref</i>	<i>N.</i>	<i>RT D/dT (Gy)/(Gy)/(d)</i>	<i>5FU i.c. mg/m2/d x días x ciclos[^]</i>	<i>MMC-bolus mg/m2</i>	<i>Control local (%)</i>	<i>Supervivencia a 5 años (%)</i>
Nigro y cols.	193		30/2/20	1000 x 4	15 x 1	93(89)**	80A
Flam y cols.	74		40,8/1,7/35	1000 x 4	15 x 1§	90(85)**	
Papillon y cols.	201	70	42\$/4,2/16	600 x 5	12 x 1	81	
Sischy y cols. RTOG 8314	248	79	40,8\$/1,8/35	(1000 x 4) x 2	10 x 1	71	73 ¢
Cummings y cols.	51	47	(24/2/16) x 2#	(1000 x 4) x 2	10 x 2	87	65
Cummings y cols.	51	16	50/2,5/28	1000 x 4	10 x 1	88	76
Tanum y cols.	268	86	50/2/35	1000 x 4	10-15 x 1	81	72
John y cols.	129	34	41,4/1,8/23	(1000 x 4) x 2	15 x 2	-	92(85)£

[^] ciclos concomitantes con RT. En algunas series se administró un segundo ciclo de RT; ** Tasa de respuesta patológica completa entre paréntesis; * Datos de supervivencia a 5 años obtenidos de ref. 158; \$ más implante braquiterapia; ¢ 3 años; # "dividido en ciclos": período de descanso de 4 semanas; £ Entre paréntesis, supervivencia a 10 años.

piado. La infusión continua durante todo el ciclo de RT y/o la modulación bioquímica con LV tienen que ser objeto de estudio. Al menos un régimen de tratamiento intermitente concomitante con RT y 5FU (10 Gy en 4 fracciones diarias con 25 mg/kg/día de 5FU concomitante mediante infusión continua durante 5 días; ciclos repetidos después de 9 días) ha conseguido buenos resultados (32). EL *RTOG* ha completado un ensayo aleatorio (nº 8704) sobre el efecto de MMC combinada con 5FU y radiación. El informe inicial indicaba que la tasa de respuesta patológica completa fue mayor con 5FU + MMC que con 5FU (92% frente a 87%), la supervivencia sin colostomía a 3 años fue del 65% con 5FU y del 78% con MMC, y la supervivencia total fue similar en ambos brazos. La toxicidad fue considerablemente mayor en los pacientes que recibieron MMC (75).

Cisplatino y 5FU se han combinado, ya sea de manera secuencial o concomitante, con radiación para el tratamiento de cánceres anales. Las tasas de respuesta completa han sido altas en alguna series pequeñas con cortos períodos de seguimiento.

Conclusiones: La radioquimioterapia es, hoy en día, el tratamiento generalmente aceptado para el carcinoma anal localmente avanzado. Deben realizarse ensayos aleatorios para confirmar el valor del tratamiento combinado frente a RT como tratamiento único y poder optimizar los regímenes terapéuticos.

G. CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS (LOCALIZADO)

El cáncer de pulmón de células pequeñas es un tumor que progresa rápidamente y es altamente metastásico. En los últimos diez años, se ha observado una mejora en la supervivencia: de un 10-15% a un 25-30% en la tasa de supervivencia a 2 años (71). Este progreso ha sido atribuido a una QT más eficaz, capaz de erradicar los depósitos metastásicos. El control locoregional está convirtiéndose en el factor limitante para mejorar más la supervivencia. Los tratamientos con sólo QT obtienen unas tasas de fracaso local inaceptables. Dos metanálisis han evaluado el papel de la RT en los ensayos aleatorios, comparando QT + RT frente a QT como tratamiento único. Ambos estudios coincidieron en sus conclusiones: la radiación torácica tenía un efecto positivo en la supervivencia (207,300). La investigación clínica actual intenta optimizar la combinación de quimio y radioterapia para reducir la toxicidad, mejorar el control local y la supervivencia. Las estrategias alternantes o concomitantes son soluciones interesantes para administrar tratamientos antineoplásicos intensivos durante cortos períodos de tiempo y hacer frente a la rápida capacidad de progresión de este tipo de tumor (9).

La tabla X describe algunos ensayos de fase II de radioquimioterapia alternante o concomitante. Los resultados obtenidos con regímenes de QT relativamente sencillos (DDP + VP16, fármacos sinérgicos capaces de interactuar con la radiación) y la RT hiperfracciona-

TABLA X
RADIOQUIMIOTERAPIA ALTERNANTE/CONCOMITANTE PARA CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS.
ESTUDIOS DE FASE II

<i>Autor</i>	<i>Ref.</i>	<i>N.º pac.</i>	<i>RT (Gy) con/alt</i>	<i>QT</i>	<i>Supervivencia media (meses)</i>	<i>Supervivencia a 2 años/4 años (%)</i>	<i>Mortalidad (%)</i>
Arriagada y cols. (GROP 002)	10,11	28	45 alt	CAE + M		27-16\$	8
(GROP 004)		81	55 alt	CAE + P			
(GROP 006)		64	65 alt	CAE + P		23\$	12
(GROP 00x)		29	61 alt	CAE + P?		31	
Trillet-Lenoir y cols. (GLOT)	279	77	51 alt	A + E + I	14	5#	1
Johnson y cols. (ECOG)	131	34	45 hfx alt	PE	18	47-33#	6
Komaki y cols. (MDACC)	146	28	45* hfxalt	COPE		39-27	4
		33	45** con	PE		70-46	3
Turrisi y cols. (Michigan)	282	23	45 hfx con	PE		57-36	0
Johnson y cols. (NCI)	132	54	45 hfx con	PE	21	43	9
McCraken y cols. (SWLOG)	175	154	45con	PEV	17,5	42-30	4

GROP: Gustave Roussy Inst. y centro asociado. GLOT: Grupe Lyonnais d'Oncologie Thoracique; \$ SSE a 5 años; # SSE a 3 años; *3 ciclos de QT de inducción antes de la radioquimioterapia. Once pacientes fueron sometidos a cirugía tras la radioquimioterapia.; **Fraccionamiento estándar hiperfraccionamiento (hfx = 30 fx de 1,5 Gy en 3w).

A: Adriamicina
O: Vincristina

M: Meotrexato
C: Ciclofosfamida

I: Ifosfamida

P: Platino

E: Etopósido

da son muy alentadores, consiguiendo unas tasas de supervivencia a 4 años > del 30%. Algunas experiencias piloto con tratamientos alternantes han obtenido resultados decepcionantes. Por ejemplo, el estudio del *GLOT* (Groupe Lyonnais du Oncologie Thoracique) con Doxorubicina-VP16-Ifosfamida y 51 Gy obtuvo una tasa de supervivencia a 3 años de tan sólo el 5% (279). Komaki y cols. han comparado retrospectivamente dos ensayos consecutivos con tratamientos alternantes y concomitantes. La supervivencia fue claramente mejor con el tratamiento concomitante ($p = 0,01$) (146). Un estudio aleatorio realizado por *EORTC* ha comparado estrategias secuenciales y alternantes. Los pacientes que recibieron radioquimioterapia alternante sufrieron una mayor toxicidad aguda y toleraron dosis totales menores de QT que los pacientes en el grupo de tratamiento secuencial. La supervivencia media de los 293 pacientes que participaron en el estudio fue de 15 meses, sin diferencia entre los brazos de tratamiento, excepto en la tasa de respuesta, mayor en el grupo que recibió tratamiento secuencial (84% frente a 69%) (102).

Los resultados de los ensayos aleatorios que han comparado QT + RT concomitante frente a QT como tratamiento único se presentan en la tabla XI. En cuatro de cinco ensayos, el tratamiento combinado consiguió mejor supervivencia que la QT como tratamiento único. La mejora del control local con radioquimioterapia fue una característica común en todos los estudios. Por otro lado, la mayoría de los ensayos de fase III con radioqui-

mioterapia secuencial pudieron demostrar un beneficio en el control local, pero no en la supervivencia (108).

Una cuestión todavía no aclarada es el momento óptimo de administrar el tratamiento concomitante: con el primer ciclo de QT, para reducir al mínimo la aparición de clones resistentes; o con el último ciclo de QT, para no comprometer la intensidad de dosis de los fármacos en los primeros ciclos. El *CALGB* (Cancer and Leukemia Group B) asignó aleatoriamente a los pacientes a tratamiento concomitante los días 1-35 o 64-89. La diferencia en la supervivencia media no fue significativa (13,1 meses durante la RT inicial frente a 14,6 meses durante la RT final), pero la tasa de SSE a 2 años fue ligeramente mejor en el grupo irradiado al final (25% frente a 15%). Los pacientes irradiados al final recibieron dosis más altas de QT y experimentaron menos toxicidad hematológica (205). En el estudio del National Cancer Institute of Canada se obtuvieron resultados contrarios. Trescientos ocho pacientes recibieron 3 ciclos de CTX + ADR + VCR alternados con DDP + VP16, siendo asignados aleatoriamente a irradiación precoz (40 Gy/15 fx con el primer ciclo de DDP + VP16 en la tercera semana) o irradiación tardía (mismo tratamiento en la semana 15). La supervivencia media fue ligeramente superior en el grupo irradiado al principio (21,2 meses frente a 16 meses) (189). El ensayo de *EORTC* antes citado no demostró efecto deletéreo alguno al retrasar la irradiación hasta el final de la QT de inducción, al menos en comparación con un tratamiento alternante (102).

TABLA XI
RADIOQUIMIOTERAPIA (ALTERNANTE/CONCOMITANTE) PARA CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS.
ESTUDIOS DE FASE III

Autor	Ref.	N.º pac.	RT (Gy) con/alt*	QT	Control local QT frente a QT + RT (%)	QT Supervivencia media a 2 años	QT+RT Supervivencia media a 2 años	p
Pérez y cols. SECSG I	204	288	40 s	CAV	23,7 frente a 43,6	10,5 m/19%	12,5 m/28%	0,04
Johnson y cols. SECSG II**	133	386	45 s con/alt	CAV ± PE	26.5 frente a 40,1	12,8 m/23,5%	14,4 m/33%	
Bunn y cols. NCI	27	96	40 con	CML VAPr	26.5 frente a 63,8	11,6 m/12,2%	15 m/27,6%	0,035
Osterlind y cols. Copenhague &	199	145	40 con	CMLV (+ surgery)	—	11.5 m/12%	10,5 m/4%	0.24
Perry y cols. CALGB	205	399	50 con	CAVE	13,1 frente a 54,1	10 ml/4,7%	13 m/25,2%	0,009

* con: concomitante; alt: alternante; dc =dividido en ciclos

§ Los pacientes sin progresión del tumor en la quinta semana de tratamiento recibieron RT.

** El estudio se cerró pronto cuando se observó una toxicidad más severa en el brazo del tratamiento combinado. Se administró RT concomitante de 15 Gy en la primera semana. Otros 30 Gy se administraron en las semanas segunda y séptima, alternando con QT.

& Este es el único estudio que demuestra una tendencia favorable a la QT como tratamiento único, lo que en parte se explica por las diferencias de los factores de pronóstico entre los grupos. Los pacientes que sólo recibieron QT eran más jóvenes ($p = 0,04$) y una mayor proporción de tumores en este grupo pudieron ser totalmente resecaados.

C: Citoxán A: Adriamicina V: Vincristina L: Lomustina
P: Cisplatino E: Etopósido Pr: Procarbazina M: Metotrexato

Otra cuestión sin resolver es la referente al fraccionamiento óptimo de la RT. Aparentemente, los tratamientos acelerados son adecuados para atacar a la población rápidamente creciente de células tumorales del cáncer de pulmón de células pequeñas. Un ensayo aleatorio del *Intergrupo* (ECOG/RTOG/SWOG) comparó fracciones diarias de 1,8 Gy durante 5 semanas con fracciones dos veces al día de 1,5 Gy durante 3 semanas para alcanzar una dosis total de 45 Gy, simultáneamente con el primer ciclo de DDP + VP16. Los resultados preliminares no han demostrado diferencias importantes en el estado de los pacientes (298). Los resultados de un estudio de fase II con dosis crecientes de radiación realizado por CALGB sugiere que la dosis máxima tolerada para un régimen hiperfraccionado acelerado podría ser similar a las utilizadas en el estudio del *Intergrupo*, pero que deben administrarse dosis más altas (> 66 Gy) con fraccionamiento convencional para alcanzar los mismos grados de toxicidad (43).

Conclusiones: 1) La irradiación torácica tiene un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas localizado con QT de intención curativa; 2) Los tratamientos concomitantes consiguen mejores tasas de supervivencia que las estrategias secuenciales o alternantes; 3) Con respecto a la RT, siguen sin responderse las preguntas del "cuándo" y el "cómo"; 4) Con respecto a la QT, el tratamiento DDP + VP16 es un buen candidato para combinarse con radiación, considerando las elevadas tasas de respuesta.

H. CANCER DE PULMON NO MICROCITICO SIN CELULAS PEQUEÑAS (CPSCP): ESTADIO III

El pronóstico de los pacientes con CPSCP localmente avanzado y no resecable es sombrío. Las recidivas locales y las metástasis distantes son frecuentes después de la cirugía y/o la RT. En este contexto, la radioquimioterapia sigue siendo un tratamiento experimental. Un metaanálisis de 54 estudios aleatorios que comparaban la RT frente a QT + RT concluyó que los beneficios conseguidos con la adición de QT no eran mayores de un 4% en la supervivencia a 2 años (208). Aparte de las consideraciones biológicas, existen aspectos clínicos para defender la radioquimioterapia concomitante: para acortar la duración total del tratamiento en una población de pacientes cuya esperanza de vida es inferior a 1 año, y para evitar la progresión de la enfermedad durante la QT de inducción, un problema frecuentemente observado en las estrategias de radioquimioterapia secuencial.

H 1. Radioquimioterapia neoadyuvante

Los tumores en estadio IIIB, localizados pero no resecables, constituyen el 25% de los pacientes con CPSCP. La radioterapia como tratamiento único consigue unas tasas de supervivencia a 2 años del 20%. Los pacientes con tumores en estadio IIIA, localizados y resecables, tienen un pronóstico más favorable, pero

aún así subóptimo después de la resección completa: las tasas de supervivencia a 5 años son del 20-40%. La resección incompleta reduce la probabilidad de controlar la enfermedad al nivel de los tumores en estadio IIIB. Los tratamientos adyuvantes postquirúrgicos tienen un impacto limitado en la supervivencia. La radioquimioterapia neoadyuvante en el CPSCP en estadio III está justificada principalmente por el aumento de las tasas de resecabilidad y el tratamiento sin demora de las micrometástasis.

En la tabla XII se resume la experiencia obtenida hasta ahora con tratamientos concomitantes. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios tenían tumores no resecables o marginalmente resecables, pero algunos de ellos eran pacientes en estadio IIIA. La toxicidad esofágica y hematológica es normalmente el factor limitante de la intensidad del tratamiento. La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento no es mayor del 10%. Las tasas de respuesta y resecabilidad son variables, probablemente debido a las poblaciones heterogéneas incluidas en estos estudios. Los regímenes QT basados en DDP combinado con dosis moderadas de radiación (40-60 Gy) obtuvieron tasas de respuesta y/o resecabilidad superiores al 50%. En la mejor de las series, se obtuvo una supervivencia media cercana a 24 meses y una probabilidad de supervivencia a 2 años del 40%. La comparación con controles históricos tratados exclusivamente con RT indicó un aumento considerable de la supervivencia.

Dos ensayos aleatorios con un número limitado de pacientes en estadio IIIA obtuvieron mejores resultados con QT neoadyuvante + RT postoperatoria que con la cirugía convencional + RT postoperatoria. El estudio nº 0139 que está realizando el *Intergrupo* compara directamente ambas estrategias experimentales: QT de inducción frente a QT de inducción + RT. El brazo de tratamiento combinado se basa en un estudio de fase II con tratamiento preoperatorio concomitante consistente en (DDP + VP16) + RT (45 Gy) realizado por SWOG y que ha obtenido un 42% de tasa de supervivencia a 2 años en 107 pacientes candidatos a cirugía (6).

H 2. Radioquimioterapia radical

Una revisión de la literatura publicada hasta 1991 identificó 12 estudios que evaluaron la radioquimioterapia concomitante con QT basada en DDP y que consiguieron una supervivencia media de 11-17 meses (24). Las dosis moderadas totales de radiación (40 Gy) y el fraccionamiento en ciclos condicionaron los resultados. La tabla XIII resume algunos de los estudios de fase I/II publicados recientemente con más de 30 pacientes. A pesar de que se utilizaron dosis totales mayores de radiación (60 Gy) y de que se evitó su fraccionamiento, el control local siguió siendo subóptimo y la supervivencia media se situó en el rango de 12-19 meses. Los mejores resultados se obtuvieron en el estudio 91-06 de RTOG. La RT hiperfraccionada a una dosis de 69,6 Gy se combinó con DDP + VP16 obte-

TABLA XII

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE NEOADYUVANTE PARA EL CANCER DE PULMON SIN CELULAS PEQUEÑAS.
ESTUDIOS DE FASE I/II

Autor	Ref.	N.º pac.	Estadio	Dosis de RT (Gy)	QT	QT + RT clínica (%)	QR pac. ** (%)	Resecable (%)	Fracaso local (%) total	Fracaso local (%) tras resección completa	Supervivencia media (meses)	Supervivencia a 2 años (%)
Taylor y cols.	269	64	IIIa/b	40 dc	PF	56	—	—	—	—	16	33
Pincus y cols.	209	31	IIIa/b	40 dc	PEF	74	19	[38]	29	25	15	33
Eagan y cols. LCSG	61	39	IIIa/b	30 dc	CAP	51	5	49[33]	—	0	11	8
Strauss y cols. CALGB	236	41	IIIa	30	PEV	51	—	[59]	—	—	16	36
Recine y cols.	219	60	IIIalb	40-67 dc	PEF	84	15	[38]	27	9	13	30Ç
Weiden y cols. LCSG	301	85	IIIa/b	30	PF	56	9	52[34]	—	0	13	23
Weitberg y cols.	305	53	IIIa	55,8	PE	89	23	[51]	—	8	24	40
Albain y cols. SWOG 8805	6	126	IIIa/b	45	PE	59	15	71[69]	—	4	15	38
		75	IIIa					76			13	37
		51	IIIb					63			17	39
Palazzi y cols.	200	43	IIIa/b	40 dc	PE	70	16	30[28]	44	—		21
Langer y cols.	153	41	IIIa/b	60	PEF	90	7	[32]	28	15	14	38
Pisch y cols.	211	47	IIIa/b	40-60 dc/a	PEF		0	43[34]	51	—	18	49-28^
Rice y cols.	221	42	IIIa/b	27 hfx/a \$	PEF	57	5	79	21	—	21	43
Mathisen	174	40	IIIa	42s hfx/a	PFV	87	6	88[78]	15	—	28	43*

Entre paréntesis, tasa de resección completa; dc: dividido en ciclos; dca: dividido en ciclos acelerados (2 Gy dos veces al día)

hfx/a: hiperfraccionamiento acelerado (1,5 Gy dos veces al día); \$: Tras resección, segundo ciclo de QT + RT; **: La tasa de respuesta patológica completa se calculó para la población total; #: La tasa de fracaso local incluye episodios iniciales aislados o combinados en la población total (total) o en el subgrupo de pacientes con resección completa; Ç: supervivencia a 3 años; ^ supervivencia a 4 años; * supervivencia a 5 años

C: Citoxán A: Adriamicina V: Vinblastina

P: Cisplatino E: Etopósido

niendo una tasa de respuesta del 70%, una supervivencia media de 10 meses y una supervivencia a 2 años del 35% (156).

Varios estudios aleatorios han examinado el valor de la radioquimioterapia radical en el CPSCP. La tabla XIV contiene los estudios con un brazo de control de RT como tratamiento único. Tres estudios obtuvieron una mejor supervivencia en los brazos de tratamiento combinado: EORTC-08844 y dos estudios de Jéremic y cols. El enfoque secuencial ha obtenido también mejores resultados que la radiación sólo en algunos estudios aleatorios (55, 155). Por consiguiente, parece razonable comparar directamente los tratamientos concomitantes y secuenciales. En la actualidad se están realizando ensayos aleatorios para resolver esta cuestión (RTOG 9204, RTOG 9410).

Es interesante observar que el patrón de recidiva tras los tratamientos secuenciales y concomitantes no es el mismo. El tratamiento secuencial, generalmente utilizando más de un fármaco, es más eficiente que la RT como tratamiento único para controlar las metástasis distantes. Por otra parte, el tratamiento concomi-

tante, más común con un único fármaco citotóxico, reduce principalmente las recidivas locorregionales. Probablemente, la estrategia óptima sería combinar la eficacia de la poliquimioterapia de inducción frente a las micrometástasis y el efecto de la RT concomitante con un único fármaco citotóxico para controlar la enfermedad locorregional. Esta idea ha sido aplicada en el brazo experimental del estudio RTOG 9204, cuyos resultados todavía no se han publicado. En la actualidad, se están utilizando nuevos fármacos, como el Taxol, en estudios de fase II de tratamiento concomitante, con resultados interesantes (tasa de respuesta del 75%) (42,110).

H 3. Radioquimioterapia adyuvante

El estudio 791 del LCSG (Lung Cancer Study Group) comparó la RT postoperatoria (60 Gy divididos en ciclos) como tratamiento único con un tratamiento combinado concomitante (RT + CAP) en pacientes con tumor microscópico residual o con afectación de los

TABLA XIII
RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE RADICAL PARA EL CANCER DE PULMON NO DE CELULAS PEQUEÑAS

Autor	Ref.	N.º pac.	Estadio	Dosis de RT (Gy)	Régimen de QT	Respuesta total (RC) (%)	Fracaso local (%)	Supervivencia media (m)	a 1 año	a 2 años (%)
Belani y cols.	19	35		60	CBDCA semana	34(3)	—	13	50	22
Hazuka y cols. SWOG	111	64	IIIa/IIIb	61	DDP diario §	39(9)	37,5	14	56	24
Reboul y cols. (Avignon)	218	85	I/II/IIIa/IIIb	70 dc	DDP §§	82(66)	49	11	48	28§
Byhardt y cols. RTOG 90-15	33	42	IIIa/IIIb	69,6 hfx	DDP+VBL	57(36)	31	12	54	28
Lee y cols. RTOG 91-06	156	76	II/IIIa/IIIb	69,6 hfx	DDP+VP16	70(36)	38**	19	67	35
Furuse y cols. (Osaka)	87	61	IIIa/IIIb	50-60 dc	DDP+VDS+MMC	87 (0)	39**	16	60	37
Alberto y cols. GOTHA	7	65	IIIa/IIIb	63 s hfx alt	DDP+VDS+MMC	74(20)	32**	15,7	55	28

dc: dividido en ciclos, alt: alternante; §: DDP (5 mg/m²) diarios concomitantes seguidos de 3 ciclos de DDP en dosis altas (100 mg/m²/28 días); §§: DDP (20 mg/m²/día x 5 días) diario en la segunda semana de cada ciclo de RT; §: Algunos pacientes fueron operados. Excluidos los pacientes operados, la tasa de supervivencia a 2 años fue de 20,6%; **: Fracaso local como primer lugar de fracaso. GOTHA: Group 'Oncologie Thoracique des Regions Alpines.

ganglios mediastínicos (N2). Las tasas de supervivencia a 1 año en los brazos de control y experimental fueron del 54% y el 68% ($p = 0,146$), respectivamente (151). En breve se publicarán los nuevos datos del estudio de fase III del *RTOG-ECOG (RTOG 9105)* que asignó aleatoriamente a los pacientes con tumores en estadio II-III resecados a RT como tratamiento único o RT + (DDP+VP16).

Conclusiones: El tratamiento del CPSCP en estadio III ha sido objeto de una intensa actividad clínica y terapéutica en los últimos años. Aunque no se han extraído conclusiones definitivas, algunos aspectos se han clarificado: 1) la RT como tratamiento único obtiene resultados muy poco satisfactorios y no puede ser el tratamiento de elección para los tumores no resecables o los pacientes médicamente inoperables; no existe un tratamiento de elección para estos pacientes; 2) La radioquimioterapia radical secuencial o concomitante consigue una mejora modesta frente a la RT como tratamiento único en el subconjunto de pacientes capaces de tolerar el tratamiento combinado; es decir, los que se encuentran en mejor estado; 3) Se está evaluando la radioquimioterapia concomitante antes y después de la cirugía; debido a su toxicidad y a las tasas de mortalidad asociadas, estos tratamientos deben mantenerse bajo estrictas condiciones experimentales.

I. CANCER DE VEJIGA

La cirugía es el tratamiento de elección para el cáncer de vejiga invasivo. La cistectomía es un procedimiento agresivo y mutilante que consigue una tasa de supervivencia a 5 años no superior al 40%. La mayoría de las recidivas se deben a diseminación metastásica. Una alternativa, en pacientes no operables, es la RT como tratamiento único. Las tasas de control local con RT no son satisfactorias (50%), teniendo estos fracasos locales un importante impacto en la supervivencia. Otros enfoques conservadores (cirugía parcial, resección transuretral [RTU]) obtienen resultados similares, siendo pobres alternativas de la cistectomía.

Los objetivos del tratamiento combinado con RTU, QT y RT son garantizar un control local adecuado y proporcionar un tratamiento precoz y eficiente de las micrometástasis. Es de esperar que estos dos factores contribuyan a mejorar la supervivencia. Con independencia del enfoque conservador elegido (RTU, QT neoadyuvante, QT + RT), se ha observado una correlación entre la tasa de respuesta completa y la supervivencia (86). Por ello, las evaluaciones de la respuesta han adquirido una importancia considerable en los enfoques conservadores. Una citoscopia con múltiples biopsias antes de la administración de una dosis completa de radiación permitiría la exclusión de los pacientes que

TABLA XIV

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE RADICAL PARA EL CANCER DE PULMON SIN CELULAS PEQUEÑAS. ESTUDIOS DE FASE III

Autor	Ref.	N:º pac.	Dosis RT (Gy)	Régimen QT	Respuesta (%)	Fracaso local (%)	media (m)	Supervivencia a 2 años (%)	p
Landgren y cols.	152	25	60 dc	—	—	—	—	48§	NS
		28	60 dc	HU	—	—	—	46§	
Soresi y cols.	253	50	50,4	—	50	46	11	0,18	
		45	50,4	P semanal	64	27	16		
Japan Study Group	124	38	50-60	—	76	—	8,4	0,18	
		35	50-60	ACNU	89	—	10,7		
Chan y cols.	37	15	50	—	26	—	6	NS	
		15	50	Bleo	46	—	13		
Schaake-Koning y cols. (EORTC-08844)	239	114	55s	—	62	19**	—	13-2§§	0,009
		110	55 s	P semanal	59	p = 0,003	—	19-13 §§	
		107	55 dc	P diario	67	31t	—	26-16 §§	
Tróvo y cols.	280	83	45	—	—	—	10,3	20	0,89
		86	45	P diario	—	—	—	10	
Blanke y cols. (HOG)	20	93	60-65	—	38	—	10,2	13	NS
		90	60-65	Pd. 1,22,43	50	—	—	9,6	
Ball y cols.	13	25	60	—	—	—	—	—	0,021
		26	60 2/día	—	—	—	—	—	
		25	60	CBDCA	—	—	—	—	
		24	60 2/día	CBDCA	—	—	—	—	
Jéremic y cols. 1995	126	61	64,8 hfx	—	63	35t	8	6,6	0,0027
		52	64,8 hfx	(CBDCA+VP16) baja	74	42t	18	23	
		56	64,8 hfx	(CBDCA+VP16) alta	62	30t	13	16	
Jéremic y cols. 1996	127	66	69,6 hfx	—	84	41t	14	26-9,1*	0,021
		65	69,6 hfx	(CBDCA+VP16) baja	92	57t	22	43-23*	

HOG: Hoosier Oncology Group.

dc: dividido en ciclos; §: supervivencia a 1 años; **: supervivencia a 2 años sin fracaso local (p=0,003); §§: supervivencia a 3 años; 2/día: 2 fraccionamientos al día; el tratamiento duró 3 semanas; §: Resultados preliminares; tasa de supervivencia para toda la población; hfx. hiperfraccionamiento: 2 fracciones diarias de 1,2 Gy; *: supervivencia a 2 y 4 años

responden mal al tratamiento conservador y su remisión a tratamiento quirúrgico.

En los últimos 15 años, el DDP se ha utilizado contra el carcinoma de células transicionales como agente citotóxico y como potenciador de la actividad RT (150). En la tabla XV se ofrece una muestra de ensayos de fase II con RTU y radioquimioterapia. En los trabajos más recientes, la QT se administra antes y durante la RT. Ofrece la posibilidad de reducir primero el tumor primario y reducir el número de clonógenos que se tratan con la radiación. Simultáneamente, y sin más demora, actúa sobre las micrometástasis subclínicas en el momento en que su volumen es menor. Las tasas de supervivencia son mejores que con RT como tratamiento único y similares a las mejores series quirúrgicas (comparadas con los controles históricos).

La radioquimioterapia se ha utilizado como tratamiento neoadyuvante antes de la cistectomía en la Uni-

versidad de París. El régimen de RT no ha sido nada convencional (fracciones de 3 Gy dos veces al día los días 1, 3, 15 y 17) y QT concomitante con DDP y 5FU. Este plan intensivo de tratamiento ha conseguido una elevada tasa de respuesta clínica completa (70%) sin una toxicidad considerable. Todas las vejigas evaluadas clínicamente como libres de tumor antes de la cirugía fueron confirmadas como respuestas patológicas completas tras la cistectomía (117). Estos resultados sugieren que la asociación de DDP + 5FU en la QT concomitante y el uso de regímenes de RT cortos y acelerados pueden ofrecer un potencial real en el enfoque conservador.

Algunas series retrospectivas con largos períodos de seguimiento han comparado ambos enfoques conservadores y no han encontrado diferencias entre ellos en términos de supervivencia (60,238). Hasta ahora, ningún ensayo aleatorio ha podido demostrar las ven-

TABLA XV

RADIOQUIMIOTERAPIA PARA EL CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA. ESTUDIOS DE FASE II

<i>Autor</i>	<i>Ref.</i>	<i>T</i>	<i>n</i>	<i>RT</i>	<i>QT</i>	<i>Secuencia</i>	<i>RC</i>	<i>Conservación de la vejiga</i>	<i>Supervivencia a 5 años</i>
Jakse y cols. Innsbruck	123	T3-4	22	60	PiMV	conc	77	—	—
Shipley y cols. NBCG	246	T2-4	70§	40 (63-68.4)	P	conc	70	51	51 [^]
Rotman y cols. SUNY	232	T1-4	18	60-65	F ± Mc	conc	61	—	62.5
Russell y cols. Seattle	234	T2-4	34	40	F	conc	69	—	64**
Rebischung y cols.	217	T2-4	29	40	P+F	conc	69	—	—
Hous y cols. París	117	T2-4	66	24 s* (20)	P+F	conc	77	—	51
Orsatti y cols. Génova	197	T1-4	70	40-50	P+F/MTX	alt	81	53	42
Eapen y cols.	62	T1-4	79	40 (60)	P (i.a.)	conc	88	80	70++
Dunst y cols. Erlangen	60	T1-4	139	56	P or CBDCA	conc	—	41	52
Tester y cols. RTOG 85-1 2	274	T2-4	42	40 (64)	P	conc	66	40	64++
Kachnic y cols. MGH 180	134	T2-4	106	39.6 (64.8)	CMV+P	neo+conc	70	43	52
Tester y cols. RTOG 88-02	275	T2-4	91	39.6 (64.8)	CMV+P	neo+conc	80	44	62 [^]
Parsons y cols. (Univer. de Florida)	202	T2-4	51	64.8	CMV+P	neo+conc	67	—	—

P: cisplatino; F:5-fluorouracilo; Mc: mitomicina-C; CMV: DDP+MTX+VBL; CMV neoadyuvante y; P concomitante; NBCG: National Bladder Cancer Group; MGH: Massachusetts General Hospital; Secuencia: con: concomitante; alt: alternante; neo: neoadyuvante; #: Dosis de radiación administradas antes de la evaluación de la respuesta. Entre paréntesis, dosis total.; §: Pacientes no candidatos para cistectomía.; *: Gy en fracciones de 3 Gy administradas dos veces al día los días 1-3-15-17; **Supervivencia específica del cáncer; ++supervivencia a 3 años; ^ supervivencia a 4 años

tajas del tratamiento combinado frente a RT como tratamiento único. La mayoría de los ensayos han utilizado una combinación secuencial de QT y RT. El único ensayo de fase III que ha comparado la QT concomitante + RT frente a RT como tratamiento único ha sido realizado por NCI-Canadá. Los resultados preliminares indican una mayor tasa de control local (67% frente a 45%, $p = 0,015$) y una tendencia a una mayor supervivencia (61% frente a 43%, $p = 0,067$) en el brazo de tratamiento combinado (RT + DDP) (49,50). Otros ensayos de fase III (MGH 880 y RTOG 8903) están estudiando la función de dos ciclos de CMV (Cisplatino, Metotrexato y Vinblastina) antes de RT + DDP, pero todavía no se han publicado los resultados definitivos.

Las nuevas estrategias en los ensayos de fase I/II incorporan RT hiperfraccionada y acelerada, 5FU aso-

ciado a DDP durante la RT, y administración alternante de QT y RT (197).

Conclusiones: La radioquimioterapia concomitante es la estrategia de elección en los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante que rechazan o no son candidatos adecuados para la cistectomía. Teniendo en cuenta consideraciones relacionadas con la calidad de vida, deberían proponerse enfoques conservadores a todos los pacientes con cáncer de vejiga.

J. CARCINOMA DE CERVIX

La RT como tratamiento único para el carcinoma cervical localmente avanzado (estadio IIIB-IVA) consigue resultados subóptimos: tasas de control local inferiores al 60% en el estadio III e incluso menores en el

estadio IVA; tasa de supervivencia a 5 años generalmente inferior al 50%. La diseminación metastásica es también un problema frecuente en la evolución de estos pacientes. La incidencia de metástasis es del 40% en el estadio III y del 65% en el estadio IVA. Por todo ello, se ha propuesto la combinación de RT y QT como alternativa a RT como tratamiento único para tumores con mal pronóstico. Seis ensayos aleatorios de QT neoadyuvante seguida de RT han obtenido resultados negativos (265). El tratamiento concomitante se utiliza desde hace ya 30 años, pero sigue sin existir una confirmación sólida de su eficacia. La mayoría de los estudios han incluido a un reducido número de pacientes y han carecido de un brazo de control adecuado o no han respetado el diseño

experimental inicial. A continuación se resumen los ensayos más importantes.

En el Roswell Park Memorial Institute, varios ensayos han comparado RT + HU frente a RT + placebo en estadio IIB y IIIB, con o sin linfoadenectomía paraaórtica. Los resultados siempre han favorecido al brazo de tratamiento combinado (212-215). Estas observaciones han sido confirmadas por un ensayo de fase III realizado por GOG (Gynecologic Oncology Group) estudio n° 4. En pacientes con cáncer cervical en estadio IIIB-IVA, la tasa de respuesta (68% frente al 49%, $p < 0,05$), la supervivencia media sin progresión de la enfermedad (13,6 meses frente a 7,6 meses) y la supervivencia media (19,5 meses frente a 10,7 meses) fueron mejores

TABLA XVI

RADIOQUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO PARA CARCINOMA CERVICAL LOCALMENTE AVANZADO. ESTUDIOS DE FASE II Y III.

Autor	Ref.	N.º pac.	Estadio	QT	Dosis RT (Gy)		RC clínica (%)	Supervivencia (%)	
					externa	Braqui*			
Monyak y cols.	186	27	P semanal	45.5-49	35	52 (3 año)			
Souhami y cols.	254	31	IIA-IVA	P semanal	46	30	88	65 (4 año)	
Fields y cols.	72	55	IB*-IVA	P diario	40-45	35-40	IB/IIA 94 IIB 82 III 92 IV 50 Total 87	IB/IIA 73 IIB 60 III 67 IV 25 (5 año)	
Malfetano y cols.	170	55	IB#-IVA	P semanal	50	30	100	62 (2-y SSE)	
Pearcy y cols.	203	60	IB-IVB	P/10 días	45	35-40	(CL 77)	62 (3-y SSE)	
Estudios de fase III									p
Wong y cols.	311	32	II ~		80	52	NS		
		32	II-III	P semanal	74.4	56.4			
Lira-Puerto y cols.	164	12		—	33		NS		
		12		P daily	33				
Mickiewicz y cols.	179	56	IIA-IVA	—	51	—	72	91	NS
				PFM			71	97	
Poliquimioterapia - Estudios de fase II									
Roberts y cols.	225	56	I-IV	PF	40-50	35	85 (CL 43)	22 (5 año)	
Kuske y cols.	149	23		PF			(CL 59)	52 (SSE)	
Heaton y cols.	112	29	II-IV	PF	46-58	22-34	66	38	
Chiu y cols.	40	44	IIB-IVA	PF	50.2	—	73		
Malviya y cols.	173	23	IIIB-IV	PM	40-50	46.8	95	69,5	
John y cols.	130	30	IIB	PFM	50.4	20-25	87	48 (5 año)	
RTOG 85-15		30	III-IVA	PFM	50.4	20-25	72	39 (5 año)	
Chang	38	20	IIB-IVA	PVB	44-58	14-21	65		
Lin y cols.	163	42	IIB-IVA	PEB±F	50.4	25	97.6	92.9 (2-y SSE)	

Quimioterapia: P: cisplatino, F: fluoruracilo, M: mitomicina, E: etopósido, B: bleomicina; ^ La dosis de braquiterapia fue prescrita, generalmente, en el punto A; * Estadio IB "avanzado"; # Estadio IB de alto riesgo: "avanzado", N + paraaórtico, o infiltración linfática/vascular; CL: control local; SSE: Supervivencia sin enfermedad

en el grupo tratado con RT (50 Gy + 20 Gy hasta el punto A) + HU que en el control tratado con RT + placebo (143). Este estudio ha sido criticado por la pequeña proporción de pacientes evaluables (97/190), el análisis deficiente de los factores de pronóstico y la baja dosis de radiación aplicada con braquiterapia. Sin embargo, GOG consideró RT + HU como brazo de control para futuros estudios: GOG 56 estudió el valor de RT + misonidazol y GOG 85 estudió el valor de RT + (DDP + 5FU). Como en otros ensayos con un radiosensibilizador para células hipóxicas, no pudo demostrarse ninguna ventaja con la adición de misonidazol a la radiación (259). El segundo estudio se cerró en 1990 con 325 pacientes y los resultados todavía no se han publicado.

DDP es el fármaco más activo contra el carcinoma cervical y no es un mielosupresor como HU. DDP ha sido utilizado con frecuencia en combinación con radiación para el tratamiento del cáncer cervical localmente avanzado. En la tabla XVI se indican algunos estudios de fase II/III con DDP y RT, como fármaco citotóxico único o en combinación con otros. Las tasas de respuesta completa han sido variables, generalmente mayores con poliquimioterapia. Algunos autores han integrado la QT, la RT y la cirugía en estrategias de modalidad triple con resultados interesantes (52,220).

La experiencia inicial con radioquimioterapia concomitante en el cáncer de canal anal ha sido la pauta para el diseño de tratamientos combinados para otras enfermedades, entre ellas el cáncer cervical. La combinación de RT + MMC + 5FU ha conseguido tasas de RC clínica del 50 al 80% y tasas de supervivencia generalmente mayores que en los controles históricos tratados únicamente con RT (44,141,167,191,276).

Un caso clínico especial es el cáncer cervical con afectación de los ganglios paraaórticos. Los estudios con campos extensos de RT y HU (286) o campos extensos de RT y MMC + 5FU (69) no han obtenido resultados satisfactorios. Sin embargo, la combinación de campos extensos de RT y DDP ha sido aceptablemente tolerada y ha conseguido una tasa de respuesta relativamente alta (171, 186). La adición de 5FU a la combinación RT + DDP está siendo estudiada en un ensayo de tolerancia realizado por GOG (protocolo 125). RTOG está comparando en un ensayo aleatorio los campos extensos de RT frente a RT pélvica + DDP + 5FU.

TABLA XVII
RADIOQUIMIOTERAPIA PARA CANCER CERVICAL
LOCALMENTE AVANZADO. ENSAYOS CLINICO EN CURSO

<i>Grupo</i>	<i>Tipo</i>	<i>Tratamiento</i>
GOG 8801	Fase II	RT hfx + HU
GOG 8901	Fase II	RT hfx + P + 5FU
RTOG 92-10	Fase II	RT hfx + P + 5FU
GOG 113	Fase II	RT + P + 5FU(IC) + HU
GOG 125	Fase II	RT extensa + P + 5FU
GOG 120	Fase III	RT + P frente a RT + HU frente a RT+P+5FU+HU
RTOG 90-01	Fase III	RT pélvica & paraaórtica frente a RT pélvica + P + 5FU

hfx: hiperfraccionada

Los efectos de la radiación combinada con QT están siendo evaluados activamente en ensayos clínicos que todavía no han finalizado. La tabla XVII contiene algunos de estos estudios, que todavía no han terminado o cuyos resultados están pendientes de publicación. Es interesante observar que la radioquimioterapia se está utilizando preoperatoriamente y en estadios tan precoces como IB avanzado/IIA.

Conclusiones: No se pueden extraer conclusiones definitivas, pero algunas evidencias apuntan a que la radioquimioterapia concomitante ofrece la posibilidad de mejorar el pronóstico de pacientes con cáncer cervical localmente avanzado. La investigación realizada en este campo durante los últimos 30 años ha demostrado que sólo unos protocolos clínicos correctamente diseñados y estrictamente respetados pueden resolver las preguntas que todavía quedan sin respuesta.

BIBLIOGRAFIA

1. Abitbol AA, Schwade JG, Lewin AA, et al., Hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-fluoruracil, cisplatin and mytomicin C in head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 250-5.
2. Adelstein DJ, Sharon VM, Earle AS, et al., Long-term results after chemoradiotherapy for locally confined squamous-cell head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 440-7.
3. Adelstein DJ, Sharon VM, Earle AS, et al., Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer*, 1990; 65: 1685-91.
4. Adelstein DJ, Kalish LA, Adams GL, Wagner Jr H, Oken MM, Remick SC, Mansour EG, Haselow RE., Concurrent radiation therapy and chemotherapy for locally unresectable squamous cell head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 2136-42.
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PS, Fu KK, Cooper JS, Souhami L, Forastierre A, Sakar W, Schuller D, Ensley J., Superiority of chemo-radiotherapy (CT-RT) compared to radiotherapy alone for patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: preliminary results of Intergroup 0099(SWOG 8892, RTOG

- 8817, ECOG 2388) randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996; 15: 313.
6. Albain K, Rusch V, Crowley J, Rice TW, Turrisi III AT, Weick JK, Lanchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, Formire H, Taylor SA, Stelzer KJ, Beasley KR, Livingston R., Concurrent cisplatin/VP-16 plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIa(N2) and IIIb non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 1880-92.
 7. Alberto P, Mirimanoff RO, Mermillod B, Leyvraz S, Nagy-Mignotte H, Bolla M, Wellmann D, Moro D, Brambilla E., Rapidly alternating combination of cisplatin-based chemotherapy and hyperfractionated accelerated radiotherapy in split course for stage IIIA and stage IIIB non-small cell lung cancer: results of a phase 1-11 study by GOTHA group. *Group d'Oncologie Thoracique des Regions Alpes*. *Eur J Cancer*, 1995; 31A: 342-8.
 8. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, et al., A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer*, 1991; 67: 2258-61.
 9. Arriagada R, Pignon JP, Le Chevalier T., Thoracic radiotherapy in small cell lung cancer: rationale for timing and fractionation. *Lung Cancer*, 1989; 5: 237-47.
 10. Arriagada R, Le Chevalier T, Ruffie P, Baldyrou P, De Cremoux H, Martin M, Chomy P, Cerrina ML, PellaeCosset B, Tarayre M, Sanchez-Garnier H, The GROPE and the French Cancer Center Lung Group., Alternating radiotherapy and chemotherapy in 173 consecutive patients with limited small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19: 1135-8.
 11. Arriagada R, Pellae-Cosset B, Cueto Ladrón de Guevara J, El Bakry H, Benna F, Martin M, de Cremoux H, Baldyrou P, Cerrina ML, Le Chevalier T., Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in limited small-cell lung cancer: Analysis of local chest recurrences. *Radiother Oncol.*, 1991; 20: 91-8.
 12. Bachaud JM, David JM, Boussin G, et al., Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36(5): 999-1004.
 13. Ball D, Bishop J, Smith J, Crennan E, O'Brien P, Davis S, Ryan G, Joseph D, Walker Q., A phase III study of accelerated radiotherapy with and without carboplatin in non-small cell lung cancer: An interim toxicity analysis of the first 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 267-72.
 14. Bates, B., Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 156-63.
 15. Bedenne L, Calais G., Adjuvant and neoadjuvant treatment of cancer of the esophagus. *Ann Gastroenterol Hepatol*, 1995; 31: 55-9.
 16. Begg AC, Van der Kolk PJ, Dewit L, et al., Radiosensitization by cisplatin of RIFI tumor cells in vitro. *Int J Radiat Biol*, 1986; 50: 871-84.
 17. Begg AC, van der Kolk PJ, Emond J, Bartelink H., Radiosensitization in vitro by cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II) (carboplatin, JM8) and ethylenediammine-malonatoplatinum(II) (JM 40); *Radiother Oncol*, 1987; 9: 157-65.
 18. Begg AC, Bohlken S, Bartelink H., The effect of cisplatin on the repair of radiation damage in RIFI mouse tumours in vivo. *Radiother Oncol*, 1989; 15: 79-91.
 19. Belani, CP., Multimodality management of regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1993; 20(4): 302-14.
 20. Blanke C, Ansari R, Mantravadi R, Gonin R, Tokars R, Fisher W, Pennington K, O'Connor T, Rynard S, Miller M, Einhorn L., Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group Protocol. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 1425-9.
 21. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, et al., Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer: a randomized trial of the EORTC. *Eur J Surg Oncol*, 1989; 15: 535.
 22. Bosset JF, Pavy JJ, Hamers HP, et al., Low-dose 5-FU-leucovorin and concomitant radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Determination of an optimal dosage of 5-FU (abstract). A phase II study of the EORTC cooperative group of radiotherapy (73 patients). *Radiother Oncol*, 1992; 24: S101.
 23. Boullis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al., Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. *Cancer*, 1984; 53: 181 1-8.
 24. Breneman JC, Mitchel SE, Hawley DK, Aron BS, Schroder LE., Concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced non-small-cell cancer of the lung. *Am J Clin Oncol*, 1991; 14: 9-15.
 25. Brizel DM, Leopold KA, Fisher SR, Panella TJ, Fine RL, Bedrosian CL, Kenan PD, Huang A, Womack T, Bjurstrom T, et al., A phase I/II trial of twice daily irradiation and concurrent chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 28: 213-20.
 26. Brusco CE, Shewach DS, Lawrence TS., Fluorodeoxyuridine induced radio-sensitization and inhibition of DNA double strand break repair in human colon cancer cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19: 1411-7.
 27. Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, et al., Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. *Ann Intern Med*, 1987; 106: 655-62.
 28. Burmeister BH, Rad(T) FF, Denham JW, et al., Combined modality therapy for esophageal carcinoma: preliminary results from a large Australasian multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32: 997-1006.
 29. Butler D, Hoff S, Garrow G, et al., Neoadjuvant therapy with cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, ~ etoposide and radiation for esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1993; 12: 597.
 30. Byfield JE, Barone R, Mendelson J, Frankel S, Quinol L, Sharp T, Seagren S., Infusional 5-fluorouracil and xray therapy for non-resectable esophageal cancer. *Cancer*, 1980; 45: 703-8.
 31. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, et al., Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-fluorouracil or fluorouracil and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8: 1923-33.
 32. Byfield JE, Barone RM, Sharp TR, et al., Conservative management without alkylating agents of squamous cell anal cancer using cyclical 5-FU alone and x-ray therapy. *Cancer Treat Res*, 1983; 67: 709-12.
 33. Byhardt RW, Scott CB, Ettinger DS, Curran WJ, Scotte Doggett RL, Coughlin C, Scarantino C, Rotman M, Emami B., Concurrent hyperfractionated irradiation and chemotherapy for unresectable non-small cell lung cancer. Results of Radiation Therapy Oncology Group 90-15; *Cancer*, 1995; 75: 2337-44.
 34. Cachin Y, Jortay A, Sancho H, et al., Preliminary results of a randomized EORTC study comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinoma of the oropharynx. *Eur J Cancer*, 1977; 13: 1389.
 35. Carter P, Burton G, Wolfe W, Crocker I, et al., Squamous cell carcinoma of the esophagus: Effective multimodal therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1989; 8: A404.
 36. Chan A, Wong A, Arthur K., Concomitant 5-FU infusion, mitomycin-C and radical radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 16: 59-65.
 37. Chan PYM, Byfield JE, Kagan AR, et al., Unresectable squamous cell carcinoma of the lung and its management by combined bleomycin and radiotherapy. *Cancer*, 1976; 37: 2671-6.
 38. Chang HC, Lai CH, Chen MS, Chao AS, Chen LH, Soong YK., Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy with cis-platinum, vincristin, and bleomycin in bulky, advanced cervical carcinoma: A pilot study. *Gynecol Oncol*, 1992; 44: 182-8.
 39. Childs D, Moertel C, Holbrook M, Reitmeier R, Colby M., Treatment of unresectable adenocarcinomas of the stomach with a combination of 5-fluorouracil and radiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1968; 102: 5414.
 40. Chiu JK, Fishman A, Girtanner RL, Dennis W, Carpenter LS, Lu HH, Kaplan AL, Framm GL, Woo SY, Kerley JM., A pilot study of combined 5FU, cisplatin chemotherapy and altered fractionation radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of cervix.[abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30(SI): 285.

41. Choy H, Rodriguez FF, Koester S, et al., Investigation of Taxol as a potential radiation sensitizer. *Cancer*, 1993; 71: 3774-8.
42. Choy H, Akerley W, Safran H, et al., Phase I trial of outpatient weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 2682-6.
43. Choy NC, Herndon J, Rosenman, Carey R, Chung CT, Bernard S, Leone L, Seagren S, Green M., Phase I study to determine the maximum tolerated dose of radiation in standard fractionated and accelerated twice daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited stage small cell lung cancer (CALGB 8837). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30(suppl. 1): 179 (abstr. 46).
44. Christie DRH, Bull CA, Gebksi V, Langlands AO., Concurrent 5-fluorouracil, mitomycin C and irradiation in locally advanced cervix cancer. *Radiation Oncol*, 1995; 37: 181-9.
45. Coia, LR., Chemoradiation as primary management of esophageal cancer. *Semin Oncol*, 1994; 21: 483-92.
46. Coia L, Hoffman J, Scher R, et al., Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 161-7.
47. Coia LR, Engstrom P, Paul A, et al., Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 29-36.
48. Collins A, Oates DJ., Hydroxyurea: Effects on deoxyribonucleotide pool sizes correlated with effects on DNA repair in mammalian cells. *Eur J Biochem*, 1987; 169: 299-305.
49. Coppin C, Brown E., Concurrent cisplatin with radiation for locally advanced bladder cancer: a pilot study suggesting improved survival. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1986; 5: 99.
50. Coppin C, Gospodarowicz M, Dixon P, Tannock I, Zee B, Sullivan L, for the NCI-Canada Clinical Trials Group., Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or radical radiation; *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1992; 11: 198.
51. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN., Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 27: 115-25.
52. Delanian S, Housset M, Maulard-Durdux C, Taulere R, Lecuru F, Baillet F., Simultaneous radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervix; a preliminary study. *Bull Cancer (Paris)*, 1995; 82(5): 371-6.
53. Denham JW, Abbot RL., Concurrent cisplatin, infusional fluorouracil, and conventionally fractionated radiation therapy in head and neck cancer: Dose-limiting mucosal toxicity. *J Clin Oncol*, 1991; 9: 458-63.
54. Dent D, Werner I, Novis B, et al., Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer*, 1979; 44: 385-91.
55. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al., A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1991; 323: 940-5.
56. Dobrowsky W, Dobrowsky E, Strassl H, et al., Combined modality treatment of advanced cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 239-42.
57. Donehower, RC., Hydroxyurea, in *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice.*, C.J. Chabner BA, Editor; 1990, Lippincott: Philadelphia, PA. p. 225-33.
58. Douple EB, Richmond RC, O'Hara JA, Cloughlin CT., Carboplatin as a potentiator of radiation therapy; *Cancer Treat Rev*, 1985; 12: 111-24.
59. Dragovic J, Doyle TJ, Tilchen EJ, et al., Accelerated fractionation radiotherapy and concomitant chemotherapy in patients with stage IV inoperable head and neck cancer. *Cancer*, 1995; 76: 1655-61.
60. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kahn R, Wittekind C, Altemendorf-Hofmann A., Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 261-6.
61. Eagan RT, Lee RE, Frytak S, et al., Randomized trial of thoracic irradiation plus combination chemotherapy for unresectable adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979; 5: 1401-5.
62. Eapen L, Stewart D, Crook J, et al., Intra-arterial cisplatin and concurrent pelvic irradiation in the management of muscle invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 24(Suppl. 1): 211, Abstract 145.
63. Earle J, Gelber R, Moertel C., A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980; 6: 821-6.
64. Eisenberger M, Jacobs M., Simultaneous treatment with single-agent chemotherapy and radiation for locally advanced cancer of the head and neck. *Semin Oncol*, 1992; 19(S II): 41-6.
65. El-Sayed S, Nelson N., Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*, 1996; 14(3): 838-47.
66. Eschwege F, Sancho-Garnier H, Gerard GP, et al., Ten year results of a randomized trial comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the oropharynx; Experience of the EORTC. *Natl Cancer Inst Monograph*, 1988; 6: 275-8.
67. Espinoza-Jacobs MC, Suntharalingam M, Eisenberger M, et al., Combined carboplatin plus bleomycin and conventional radiotherapy for advanced carcinomas of the head and neck. *Am J Clin Oncol*, 1995; 18: 52-5.
68. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, Charnsangavej C, Fenoglio CJ, Ames FC., Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*, 1992; 127: 1335-9.
69. Evans LS, Kersh CR, Constable WC, et al., Concomitant 5-fluorouracil, mitomycin-C, and radiotherapy for advanced gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 15: 901-6.
70. Evans RM, Laskin JD., Effect of excess of folates and deoxyinosine in the activity and site of action of 5-fluorouracil. *Cancer Res*, 1981; 41: 3288-95.
71. Feld R, Ginsberg RJ, Payne DG., Treatment of small-cell lung cancer., in *Thoracic Oncology*, R.J. Roth JA, Wiesenburger TW., Editor. 1993, Saunders.: Philadelphia, PA. p. 229-62.
72. Fields AL, Anderson PS, Goldberg GL, Wadler S, Beitler J, Sood B, Runowicz CD., Mature results of a phase II trial of concomitant cisplatin/pelvic radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 1996; 61: 416-22.
73. Fink U, Stein HJ, Wilke H, Roder JD, Siewert JR., Multimodal treatment for squamous cell esophageal cancer. *World J Surg*, 1995; 19: 198-204.
74. Flam MS, John MJ, Mowry PA, et al., Definitive combined modality therapy of carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum*, 1987; 30: 495-502.
75. Flam MS, John MJ, Peters T, Hoffman J, Savage D, Petrelli N, Myerson R, Rotman M, Mesic J, Swift P, Coia L, Cooper J, Gunderson L. Radiation and 5-fluorouracil vs. radiation, 5-fluorouracil, mitomycin-C in the treatment of anal canal carcinoma; preliminary results. in *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1993.
76. Foo ML, Gunderson LL, Nagorney DM, et al., Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation \pm 5 fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 26: 483-9.
77. Forastiere AA, Orringer MB, Pérez-Tamayo C, et al., Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. *J Clin Oncol*, 1990; 8: 119-27.
78. Forastiere AA, Orringer MB, Pérez-Tamayo C, et al., Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus. Final report. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1118-23.
79. Fram RJ, Kufe DW., Effect of l-b-D-arabinofuranosyl cytosine and hydroxyurea on the repair of x-ray induced DNA single-strand breaks in human leukemic blasts. *Biochem Pharmacol*, 1985; 34: 2557-60.
80. Fram RJ, Kufe DW., Inhibition of DNA excision repair and the repair of x-ray-induced DNA damage by cytosine arabinoside and hydroxyurea. *Pharmacol Ther*, 1985; 31: 165-76.
81. Franchin G, Grobitti C, Minatel E, et al., Simultaneous radiochemotherapy in the treatment of inoperable locally advanced head and neck cancers. *Cancer*, 1995; 75: 1025-9.

82. Franklin R, Steiger Z, Vaishampayan G, et al., Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*, 1983; 51: 1062-71.
83. Freedman GM, Coia LR., Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Oncol*, 1995; 22: 611-24.
84. Fu KK, Philipp T, Silverberg T, et al., Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1987; 5: 1410-8.
85. Fuchs CS, Mayer RJ., Gastric carcinoma. *N Engl J Med*, 1995; 333: 32-41.
86. Fung CY, Shipley WU, Young RH, Griffin PP, Convery KM, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM, Prout GR., Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol*, 1991; 9: 1533-42.
87. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Kadama N, Ogawara M, Akira M, Nakajima S, Takada M, Kusunoki Y, Negoro S, Matsui K, Masuda N, Takifuji N, Kudoh S, Nishioka M, Fukuoka M for the Southern Osaka Lung Cancer Group, Phase II study of concurrent radiotherapy and chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 869-75.
88. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer*, 1981; 48: 1705-10.
89. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer*, 1982; 49: 1771-7.
90. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*, 1985; 120: 899-903.
91. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, Effective surgical adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Cancer*, 1985; 59: 2006-110.
92. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*, 1986; 315: 1294-5.
93. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer*, 1987; 59: 2006-10.
94. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst*, 1988; 80: 751.
95. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, The concept of locally advanced gastric cancer: effect of treatment on outcome. *Cancer*, 1990; 66: 2324-30.
96. Gastrointestinal-Tumor-Study-Group., Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol*, 1992; 10: 549-57.
97. Geard GR, Jones JM., Radiation and taxol effects on synchronized human cervical carcinoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29: 565-9.
98. Gignoux, M. et al., Randomized trial comparing surgery alone vs. preoperative combined XRT-CT: Preliminary analysis. *ASCO Proc.*, 1994; 13: 197.
99. Gill PG, Denham JW, Jamieson GG, et al., Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiation. *J Clin Oncol*, 1992; 10: 1037-43.
100. Glicksman AS, Slotman G, Doolittle C, Clark J, Koness J, Coachman N, Posner M, DeRosa E, Wanebo H., Concurrent cis-platinum and radiation with or without surgery for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 1043-50.
101. Goldie JR, Coldman AJ, Hopkins HA., Experimental ant theoretical basis for the concept of alternating chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 10: 148-54.
102. Gregor A, Postmus P, Burghouts J, Drings P, Morgan D, Cull A, Sahnoud T, Kirkpatrick A., Combined modality treatment of small cell carcinoma of the bronchus (SCLC) - The EORTC LCCG experience. *Lung Cancer*, 1994; 11: 175-6.
103. Gudjonsson, B., Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer*, 1987; 60: 2284-403.
104. Gunderson LL, Sosin H., Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlations and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8: 1-11.
105. Gupta NK, Pointon RC, Wilkinson PM., A randomized clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin Radiol*, 1987; 38: 575-81.
106. Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, Papac R, Fischer D, Rockwell S, Sartorelli A, Fischer JJ., Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 30: 241-50.
107. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH., The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*, 1994; 343: 1309-12.
108. Haraf DJ, Devine S, Ihde DC, Vokes EE., The evolving role of systemic therapy in carcinoma of the lung. *Semin Oncol*, 1992; 19(S11):72-87.
109. Haseloff RE, Warshaw MG, Oken MM, et al., Radiation alone versus radiation with weekly low dose cisplatin in unresectable cancer of the head and neck., in *Head and Neck Cancer*, G.H. Fee WE Jr, Johns ME et al., Editor. 1990, BC Decker: Toronto. p. 279-81.
110. Havemann K, Wolf M, Goerg C, Faoro C, Pfab R, Diergarten K., Paclitaxel and simultaneous radiation in the treatment of stage III A/B non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1995; 22: 19-22.
111. Hazuka M, Crowley J, Bunn P, O'Rourke M, Braun TJ, Livingston RB., Daily low-dose cisplatin plus concurrent high-dose thoracic irradiation in locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: results of a phase II SouthWest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 1814-20.
112. Heaton D, Yordan E, Reddy S, et al., Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous cisplatin, 5-fluorouracil, and split-course hyperfractionated radiation therapy. *Gynecol Oncol*, 1990; 38: 323-7.
113. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al., Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1441-7.
114. Herskovic A, Leichman L, Lattin P, Han I, Ahmad K, Leichman G, Rosenberg J, Steiger Z, Bendal C, White B, Seydel G, Seyedsadr M, Vaitkevicius V., Chemo/radiation with and without surgery in the thoracic esophagus: The Wayne State experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 15: 655-62.
115. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al., Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1593-8.
116. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, Agarwal P, Barber LW, Guttman MC, Litwin S, Salazar H, Eisenberg BL., A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg*, 1995; 169: 71-8.
117. Housset M, Dufour B, Maulard C, Chrétien Y, Hallez JP, Delanian S, Baillet F., Combined 5-FU, Cisplatin and accelerated split course irradiation for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30(SI): 201.
118. Hsue V, Wong CS, Moore M, Erlichman C, Cummings BJ, MacLeod M., A phase I study of combined radiation therapy with 5-fluorouracil and low dose folinic acid in patients with locally advanced pancreatic or biliary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34: 445-50.
119. Hughes LL, Rich TA, Delclos L, et al., Radiotherapy for anal cancer: Experience 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17: 1153-60.
120. Hughes LL, Luengas J, Rich TA, Murray D., Radiosensitization of cultured human colon adenocarcinoma cells by 5-fluorouracil: Effects on cell survival, DNA repair and cell recovery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 23: 983-91 .

121. Jacobs, C., Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers. *Semin Oncol*, 1991; 18: 504-14.
122. Jacobs C, Pinto H., Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers: The next chapter. *Semin Oncol*, 1995; 22(6): 540-52.
123. Jakse G, Frommholdt H, Zur Nedden D., Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1985; 55: 1659-64.
124. Japan-Radiation-ACNU-Study-Group. A randomized prospective study of radiation versus radiation plus ACNU in inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer*, 1989; 63: 249-54.
125. Jessup JM, Steele Jr G, Mayer RJ, Posner M, Busse P, Cady B, Stone M, Jenkins R, Osteen R., Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg*, 1993; 128: 559-64.
126. Jéremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L., Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 452-8.
127. Jéremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S., Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 1065-70.
128. John M, Flam MS, Agermowry P, et al., Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. A critical review of chemoradiation. *Cancer*, 1989; 63: 2397-403.
129. John M, Flam M, Palma N., Ten-year results of chemoradiation for anal cancer: focus on late morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 65-9.
130. John M, Flam M, Caplan R, Rotman M, Quivey J, Steinfeld A, Russell A., Final results of a phase II chemoradiation protocol for locally advanced cervical cancer: RTOG 85-15; *Gynecol Oncol*, 1996; 61: 221-6.
131. Johnson BE, Turrisi AT, Chang AY, Blum R, Bonomi P, Etinger D, Wagner H., Alternating chemotherapy and twice daily thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: A pilot study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 879-84.
132. Johnson BE, Salem C, Nesbitt J, Gazdar AF, Lesar M, Phelps R, Edison M, Linnoila RI, Phares J, Pass H, Mulshine JL, Minna JD, Glatstein E, Ihde DC., Limited stage small-cell lung cancer treated with concurrent hyperfractionated chest radiotherapy and etoposide/cisplatin. *Lung Cancer*, 1993; 9(suppl. 1): S21-S6.
133. Johnson DH, Bass D, Einhorn LH, Crawford J, Perez CA, Bartolucci A, Omura GA, Greco FA., Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: A randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1223-9.
134. Kachnic LA, Kaufman DS, Zietman AL, Dallow KC, Griffn PP, Heney NM, Althausen AF, Shipley WU., Selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer (abstr). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32(suppl 1): 271.
135. Kallman RF, Rapacchietta D, Zaghoul MS., Schedule-dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation plus c-DDP and 5-FU or plus c-DDP and cyclophosphamide in C3H/Km mouse model systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 227-32.
136. Kanazawa H, Rapacchietta D, Kallman RF., Schedule-dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation and dis-diamminedichloroplatinum(II) in C3H/Km mouse model systems. *Cancer Res*, 1988; 48: 3158-64.
137. Keane TJ, Harwood AR, Elhakim T, et al., Radical radiation therapy with 5-fluorouracil infusion and mitomycin C for esophageal squamous carcinoma. *Radiother Oncol*, 1985; 4: 205-10.
138. Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al., A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5-fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 25: 613-8.
139. Kelsen, DP., Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol*, 1996; 23(3): 379-89.
140. Kennedy KA, McGurl JD, Leonardides L, et al., pH dependence of mitomycin C-induced crosslinking activity in EMT6 tumor cells. *Cancer Res*, 1985; 45: 3541-7.
141. Kersch CR, Constable WC, Spaulding CA, Hahn SS, Andersen WA, Taylor PT., A phase I-II trial of multimodality management of bulky gynecologic malignancy. *Cancer*, 1990; 66: 30-4.
142. Keyes SR, Rockwell S, Sartorelli AC., Profirromycin as a bioreductive alkylating agent with selective toxicity to hypoxic tumor cells in vivo and in vitro. *Cancer Res*, 1985; 45: 3642-5.
143. Keys H, Bessing JA., Hydroxyurea and radiation for stages IIIB and IVA cervix cancer. Analysis of recurrence patterns and radiation features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980; 6: 1429.
144. Kinsella, TJ., Radiosensitization and cell kinetics: Clinical implications for S-phase-specific radiosensitizers. *Semin Oncol*, 1992; 19(S9): 41-7.
145. Klaassen D, MacIntyre J, Catton G, Engstrom P, Moertel C., Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1985; 3: 373-8.
146. Komaki R, Shin DM, Glisson BS, Fossella FV, Murphy WK, Garden AS, Oswald MJ, Hong WK, Roth JA, Peters LJ, Hologe PV, Ellerbroek N., Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 807-11.
147. Kovacs CJ, Dainer PM, Evans MJ, et al., Biochemical modulation of combined radiation and 5-fluorouracil treatment of murine tumors by d, I-leucovorin. *Anticancer Res*, 1991; 11: 905-9.
148. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al., Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*, 1991; 324: 709-15.
149. Kuske RR, Perez CA, Grigsby PW, et al., Phase I/II study of definitive radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) for advanced and recurrent gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol*, 1989; 12: 46773.
150. Kyriazis AP, Yagoda A, Kereiakes JG, et al., Experimental studies on the radiation-modifying effect of cisdiamminedichloroplatinum II (DDP) in human bladder transitional cell carcinoma grown in nude mice. *Cancer*, 1983; 52: 452-7.
151. Lad T, Rubinstein L, Sadeghi A., The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1988; 4: 710-5.
152. Landgren RC, Hussey DH, Barkley HT, et al., Split course irradiation compared to split course irradiation plus hydroxyurea in inoperable bronchogenic carcinoma. A randomized study of 53 patients. *Cancer*, 1974; 34: 1598-601.
153. Langer CJ, Curran WJ Jr., Keller SM, Catalano R, Fowler W, Blankstein K, Litwin S, Bagchi P, Nash S, Comis R., Report of phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with radical thoracic irradiation (60 Gy), infusional fluorouracil, bolus cisplatin and etoposide for clinical stage IIIB and bulky IIIA non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 26: 469-78.
154. Lawrence TS, Heimbrugger DK, Shewach DS., The effects of leucovorin and dipyrindamole on fluoropyrimidine-induced radiosensitization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 377-81.
155. Le Chevalier T, Arriagada 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: 417-23.
156. Lee JS, Scott C, Komaki R, Fossella FV, Dundas GS, McDonald S, Byhardt RW, Curran Jr. WJ., Concurrent chemoradiation therapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group Protocol 91-06. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 1055-64.
157. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al., Preoperative chemotherapy plus radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: Potentially curative approach. *J Clin Oncol*, 1984; 2: 75-9.
158. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius K, et al., Cancer of the anal canal: Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med*, 1985; 76: 211-5.

159. LePrisé E, Etienne PL, Meunier B, et al., A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 1994; 73: 1779-84.
160. Leyvraz S, Pasche P, Bauer J, Bernasconi S, Monnier P., Rapidly alternating chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy in the management of locally advanced head and neck carcinoma: Four-year results of a phase I/II study. *J Clin Oncol*, 1994; 12:1876-85.
161. Liebmann J, Cook JA, Fisher J, et al., In vitro studies of Taxol as a radiation sensitizer in human tumor cells. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86: 441-6.
162. Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchell JB., Cytotoxic studies of paclitaxel (taxol) in human tumour cell lines. *Br J Cancer*, 1993; 68: 1104-9.
163. Lin J-C, Ho ES, Jan J-S, Yang CH, Liu F-H., High complete response rate of concomitant chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 1996; 61: 101-8.
164. Lira-Puerto V, De la Huerta R, Cortés H, et al., Cisplatin (CDDP) plus radiotherapy (RT) vs radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1990; 9: 163.
165. Lo TCM, Wiley AL Jr, Ansfield FJ, Bradenburg JH, Davis HL, Gollin FF, Johnson RO, Ramirez G, Vermund H., Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. A randomized study. *Am J Roentgenol*, 1976; 126: 229-35.
166. Lokich J, Shea M, Chaffey J., Sequential infusional 5-fluorouracil followed by concomitant radiation for tumors of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer*, 1987; 60: 275-9.
167. Ludgate SM, Crandon AJ, Hudson CN, et al., Synchronous 5-fluorouracil, mitomycin-C and radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 15: 893-9.
168. Macdonald JS, Schnall SF., Adjuvant treatment of gastric cancer. *World J Surg*, 1995; 19: 221-5.
169. Macmillan CH, Carrick K, Bradley PJ, et al., Concomitant chemo/radiotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. *Br J Radiol*, 1991; 64: 941-6.
170. Malfetano J, Keys H, Kredentser D, et al., Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer*, 1993; 71: 3703-6.
171. Malfetano JH, Keys H., Aggressive multimodality treatment for cervical cancer with para-aortic lymph node metastases. *Gynecol Oncol*, 1991; 42: 44-7.
172. Malhaire J-P, Labat J-P, Lozac'h P, Simon H, Lucas B, Topart P, Volant A., Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 429-37.
173. Malviya VK, Han I, Deppe G, et al., High-dose-rate afterloading brachytherapy, external radiation therapy, and combination chemotherapy in poor-prognosis cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*, 1991; 42: 233-8.
174. Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, Choi N, Carey R, Hilgenberg A, Grossbard M, Lynch T, Grillo H., Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 123-31.
175. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, Taylor SA, Shankir Giri PG, Weiss GB, Gordon W, Baker LH, Mansouri A, Kuebler JP., Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1990; 8: 892-8.
176. Merlano M, Corvó R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli MR, et al., Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: the final report of a randomized trial. *Cancer*, 1991; 67: 915-21.
177. Merlano M, Vitale V, Rosso R, et al., Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med*, 1992; 327: 1115-21.
178. Merlano M, Benasso M, Corvó R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, Numico G, Margarino G, Bonelli L, Santi L., Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88(9): 583-9.
179. Mickiewicz E, Roth B, Alvarez A, Rodriguez I, Espinoza R, Brosio C, de la Torre M, Porcela H, de Dios D, et al., Chemotherapy (CT) + radiotherapy (RT) vs radiotherapy alone in cervical cancer stage IIab to IVa. A randomized study.[abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1991; 10: 192.
180. Milas L, Hunter NR, Mason KA, et al., Enhancement of tumor radioresponse of a murine mammary carcinoma by paclitaxel. *Cancer Res*, 1994; 54: 3506-10.
181. Minsky B, Cohen A, Enker W, Kelsen D, Kemeny N, Ilson D, Guillem J, Saltz L, Frankel J, Conti J., Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer*, 1994; 73: 273-8.
182. Minsky BD, Neuberger D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg R, Benson III A., Neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus: A preliminary analysis of the phase II Intergroup trial 0122. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 149-55.
183. Moertel C, Childs D, O'Fallon J, Holbrook M, Schutt A, Reitemeier R., Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol*, 1984; 2: 1249-54.
184. Moertel C, Gunderson L, Mailliard J., Early evaluation of combined fluorouracil and leucovorin as a radiation enhancer for locally unresectable, residual or recurrent gastrointestinal carcinoma. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 21-7.
185. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MW Jr, Holbrook MA., Combined 5-fluorouracil and super voltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*, 1969; 2: 865.
186. Monyak DJ, Twigg LB, Potish RA, et al., Tolerance and preliminary results of simultaneous therapy with radiation and cisplatin for advanced cervical cancer. *NCI Monographs*, 1988; 6: 369-73.
187. Moran RG, Danenberg PV, Heidelberger C., Therapeutic response of leukemic mice treated with fluorinated pyrimidines and inhibitors of deoxyuridylylate synthesis. *Biochem Pharmacol*, 1982; 31: 2929-35.
188. Munro, AJ., An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*, 1995; 71: 83-91.
189. Murray N, Coy P, Pater J, Hodson I, Arnold A, Zee BC, Payne D, Kostashuck EC, Evans WK, Dixon P, Sadura A, Feld R, Levitt M, Wierzbicki R, Ayoub J, Maroun JA, Wilson KS., Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 336-44.
190. Murthy AK, Taylor SG IV, Showel J, Caldarelli DD, Hutchinson JC, Holinger LD, Witt TR, Hoover S., Treatment of advanced head and neck cancer with concomitant radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 1807-13.
191. Nguyen PD, John B, Muñoz A, et al., Mitomycin-C/5-FU and radiation therapy for locally advanced uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1991; 43: 220-5.
192. Nigro, ND., An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum*, 1984; 27: 763.
193. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine Jr B., Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum*, 1974; 17: 354-6.
194. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA., Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*, 1994; 331: 502-7.
195. O'Hara JA, Douple EB, Richmond RC., Enhancement of radiation-induced cell kill by platinum complexes (carboplatin and iproplatin) in V79 cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 1419-22.
196. Olive, PL., Radiation-induced reoxygenation in the SCCVII murine tumour: evidence of a decrease in oxygen consumption and an increase in tumour perfusion. *Radiation Oncol*, 1994; 32: 37-46.
197. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, Franzone P, Ciudici S, Martorana G, Boccardo F, Giulliani L, Vitale V., Alternating chemo-radiotherapy in bladder

- cancer: A conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33: 173-8.
198. Ota DM, Skibber J, Rich TA., M.D. Anderson Cancer Center experience with local excision and multimodality therapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin North Am*, 1992; 1: 147.
 199. Osterlind K, Hansen HH, Hansen HS, et al., Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5-year follow-up. *Br J Cancer*, 1986; 54: 7-17.
 200. Palazzi M, Cataldo I, Gramaglia A, DeToma D, Milani F, Ravasi G., Preoperative concomitant cisplatin/VP16 and radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 27: 621-5.
 201. Papillon J, Montbarbon J., Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum*, 1987; 30: 324-33.
 202. Parsons JT, Million RR., Bladder, in *Principles and Practice of Radiation Oncology*, B.L. Perez CA, Editor; 1992, Lippincott: Philadelphia, PA. p. 1036-58.
 203. Pearcey RG, Stuart GC, MacLean GD, Nation JG, Arthur K, Lukka H, Jeffrey J, James K, Brundage M., Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent cisplatin and radiation in the treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 1995; 58: 34-41.
 204. Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, et al., Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol*, 1984; 2: 1200-8.
 205. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al., Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med*, 1987; 316: 912-8.
 206. Pfeffer MR, Teicher BA, Holden SA, et al., The interaction of cisplatin plus etoposide with radiation hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. 19: 1439-47.
 207. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, Onoshi T, Osterlind K, Tattersall MHN, Wagner H., A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1992; 327:1618-24.
 208. Pignon J-P, Stewart LA, Souhami RL, et al., A meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials of chemotherapy in non-small cell lung cancer: (2) Survival in the locally advanced setting [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1994.13: 334.
 209. Pincus M, Reddy S, Lee MS, Bonomi P, Taylor IV S, Rowland K, Faber LP, Warren W, Kittle CF, Hendrickson FR., Preoperative combined modality therapy for stage III MO non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 15: 189-95.
 210. Pinnaro P, Cercato MC, Giannarelli D, Carlini P, Del Vecchio MR, Impiombato FA, Marzetti F, Milella M, Cognetti F., A randomized phase II study comparing sequential versus simultaneous chemo-radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Ann Oncol*, 1994; 5: 513-9.
 211. Pisch J, Berson AM, Malamud S, Beattie EJ, Harvey J, Vikram B., Chemoradiation in advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33: 183-8.
 212. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V., Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 1977; 129: 379.
 213. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, et al., A radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 1983; 147: 803.
 214. Piver MS, Vongtama V, Emrich LJ., Hydroxyurea plus pelvic radiation versus placebo plus pelvic radiation in surgically staged stage IIIB cervical cancer. *J Surg Oncol*, 1987; 35:129-34.
 215. Piver MS, Khalil M, Emrich LJ., Hydroxyurea plus pelvic irradiation versus placebo plus pelvic irradiation in nonsurgically staged stage IIIB cervical cancer. *J Surg Oncol*, 1989; 42:120-5.
 216. Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S, Vance R, Stuckey WJ, Rivkin SE., Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus. A Southwest Oncology Group Study (SWOG 8037). *J Clin Oncol*, 1987; 5: 622-8.
 217. Rebischung JL, Vannetzel JM, Fournier F, Larroutourol P, Brisset JM., Cyclic concomitant chemoradiotherapy for invasive bladder cancer: phase 2 study with organ preservation. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1992; 11: 208.
 218. Reboul F, Vincent P, Chauvet B, Brewer Y, Félix-Faure Caroline, Taulelle M, Shrieve DC., Radiation therapy with concomitant continuous infusion cisplatin for unresectable non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 28: 1251-6.
 219. Recine D, Rowland K, Reddy S, et al., Combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer*, 1990. 66: 2270-8.
 220. Resbeut M, Cowen D, Viens P, Noirclerc M, Perez T, Gouvernet J, Delpero JR, Gamarre M, Boublil L, Houvenaeghel G., Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1994; 54: 68-75.
 221. Rice TW, Adelstein DJ, Koka A, Teffl M, Kirby TJ, Van Kirk MA, Taylor ME, Olencki TE, Peereboom D, Budd GT., Accelerated induction therapy and resection for poor prognosis stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60: 586-91.
 222. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, Levin B, Lynch PM, Meterissian SH, Rouben LD, Ota DM., Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32: 1025-9.
 223. Rich TA, Evans DB., Preoperative combined modality therapy for pancreatic cancer. *World J Surg*, 1995; 19: 264-9.
 224. Richmond J, Seydel HG, Bae Y, et al., Comparison of three treatment strategies for esophageal cancer within a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 1617-20.
 225. Roberts WS, Hoffman MS, Kavanagh JJ, Fiorica JV, Greenberg H, Finan MA, Cavahagh D., Further experience with radiation therapy and concomitant intravenous chemotherapy in advanced carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol Oncol*, 1991; 43: 233-6.
 226. Rocke H, Deutsch M, Petrelli N, et al., Effect of postoperative radiation therapy (RTX) when used with adjuvant chemotherapy in Dukes' B and C rectal cancer: Results from NSABP R-02. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1994; 13: 193.
 227. Rockwell S., Use of hypoxia-directed drugs in the therapy of solid tumors. *Semin Oncol*, 1992; 19(S11)(4): 29-40.
 228. Rockwell S, Keyes SR, Sartorelli AC., Preclinical studies of proflomycin as an adjunct to radiotherapy. *Radiat Res*, 1988; 116: 100-13.
 229. Rockwell S, Sartorelli AC., Mitomycin C and radiation., in *Antitumor Drug-Radiation Interactions.*, B.A. Hill BT, Editor. 1990, CRC: Boca Ratón, FL. p. 125-39.
 230. Rockwell S, Sartorelli AC., Preclinical studies with new mitomycin analogs., in *Radiation Research: A Twentieth-Century Perspective.*, E.M. Dewey WC, Fry RJM, et al., Editor. 1992, Academic: San Diego, CA. p. 790-5.
 231. Rotman M, Aziz H., Carcinoma of the Anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 465-6.
 232. Rotman M, Macchia R, Silverstein R., Treatment of advanced bladder cancer with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. *Cancer*, 1987; 59: 710-4.
 233. Rowinsky E, Cazenave AI, Donehower RC., A novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Cancer Inst.*, 1990; 82: 1247-59.
 234. Russell KJ, Boileau MA, Higano C, Collins C, Russell AH, Koh W, Coles B, Chapman WH, Griffin TW., Combined 5-fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990.19: 693-9.
 235. Sakai K, Inakoshi H, Sueyama H, Oda J-I, Ito T, Tsuchida E, Sugita T, Matsumoto Y, Saito M, Saito A., Concurrent radiotherapy and chemotherapy with protracted continuous infusion of 5-fluorouracil in inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31(4): 921-7.
 236. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP., A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1992; 249(4): 2110215.

237. Sartorelli, AC., Therapeutic attack of hypoxic cells of solid tumors: Presidential address. *Cancer Res*, 1988; 48: 775-8.
238. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM., Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990;19: 687-91.
239. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al., Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1992; 326: 524-30.
240. Schilsky, RL., Biochemical pharmacology of chemotherapeutic drugs used as radiation enhancers. *Semin Oncol*, 1992; 19(S11)(4): 2-7.
241. Schwachofer JH, Croijmans MA, Hoogenhout J, et al., Effectiveness in inhibition of recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin: Influence of treatment sequence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 1235-41.
242. SECOG, A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Surg Oncol*, 1986; 12: 289-95.
243. Seitz JF, Giovannini M, Padaut-Cesana J, Fuentes P, Giudicelli R, Gauthier AP, Carcassonne Y., Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. *Cancer*, 1989; 66: 214-9.
244. Seydel HG, Leichman L, Byhardt R, et al., Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. A RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 14: 33-5.
245. Shanta V, Krishnavittta S., Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin Radiol*, 1980; 31: 617.
246. Shipley WU, Prout GR, Einstein AB, Coombs LJ, Wajzman Z, Soloway MS, Englander I, Barton BA, Haferman MD., Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA*, 1987;258:931-5.
247. Sinclair, WK., The combined effect of hydroxyurea and X-rays on chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res*, 1968; 28: 198-206.
248. Sischy B, Doggett RLS, Krall JM, et al., Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinomas. Interim report on Radiation Therapy Oncology Group Study No. 8314. *J Natl Cancer Inst*, 1989; 81: 850-6.
249. Sischy B, Ryan L, Haller D, et al. Interim report of EST 1282 phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus, stage I and II. in *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1990.
250. Slot A, Meerwaldt J, van Putten W, Treuniet-Donker A., Adjuvant postoperative radiotherapy for gastric carcinoma with poor prognostic signs. *Radiother Oncol*, 1989; 16: 269-74.
251. Smalley SR, Kimler BF, Evans RG., 5-fluorouracil modulation of radiosensitivity in cultured human carcinoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 207-11.
252. Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, Soba E, Budihna M, Furlan L, Zargi M, Rudolf Z., Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer - preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32(3): 769-75.
253. Soresi E, Clerici M, Grilli R, Borghini U, Zucali R, Leoni M, Botturi M, Vergan C, Luporini G, Scoccia S., A randomized clinical trial comparing radiation therapy v. radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1988; 15 (suppl. 7): 20-5.
254. Souhami L, Seymour R, Roman T, et al., Radiotherapy and weekly cisplatin in advanced carcinoma of the cervix. A phase I/II study.[Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1991; 10: 193.
255. Stahl M, Wilke H, Fink U, et al., Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 829-37.
256. Steel, GG., Terminology in the description of drug-radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979; 5:1145-50.
257. Steel GG, Peckham MJ., Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol*, 1979; 4: 49-52.
258. Stefani S, Eells RW, Abbate J., Hydroxyurea and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiology*, 1971; 101: 391-6.
259. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Keys HM, d'Ablaing III G, Fowler WC, Mortel R, Creasman WT., Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1523-8.
260. Stell PM, Rawson NSB., Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*, 1989; 61: 779-87.
261. Steren A, Sevin BU, Perras J, et al., Taxol as a radiation sensitizer: A flow cytometric study. *Gynecol Oncol*, 1993; 50: 89-93.
262. Stratford IJ, Adams GE, Bremner JCM, Cole S, Edwards HS, Robertson H, Wood PJ., Manipulation and exploitation of the tumour environment for therapeutic benefit. *Int J Radiat Biol*, 1994; 65(1): 85-94.
263. Strauss G, Sherman D, Goutson M, et al. Neoadjuvant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) followed by surgery (S) in stage IIIa non-small cell lung cancer: A phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. in *Sixth Int Conf Adjuvant Ther Cancer*. 1990; Tucson, AZ.
264. Stupp R, Weichselbaum RR, Vokes EE., Combined modality therapy of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 1994; 21: 349-58.
265. Sundföör K, Tropé CG, Hogberg T, Onsrud M, Kcern J, Simonsen E, Bertelsen K, Westberg R., Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer*, 1996; 77: 2371-8.
266. Sutherland, RM, Importance of critical metabolites and cellular interactions in the biology of microregions in tumors. *Cancer*, 1986; 58: 1668-80.
267. Tannock IF, Rotin D., Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation. *Cancer Res*, 1989; 49: 4374-84.
268. Tanum G, Tveit K, Karlsen K, Hauer-Jensen M., Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma: survival and late morbidity. *Cancer*, 1991; 67: 2462-6.
269. Taylor SG, Trybula M, Bonomi P, et al., Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer: A phase I study of the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1991 . 83: 266-72.
270. Taylor SG IV, Murthy AK, Calderelli DD, et al., Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 846-56.
271. Taylor SG IV, Murthy AK, Vannetzel J-M, Colin P, Dray M, Calderelli DD, Shott S, Vokes E, Showel JL, Hutchinson JC, Witt TR, Griem KL, Hartzell WF, Kies MS, Mittal B, Reibichung J-L, Coupez DJ, Desphieux J-L, Bobin S, LePajolec C., Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 385-95.
272. Tepper J, Nardi G, Suit H., Carcinoma of the pancreas. Review of the MGH experience from 1963 to 1973. *Cancer*, 1976; 37: 1519-24.
273. Terheggen PM, Emond JY, Floot BG, et al., Correlation between cell killing by cisdiamminedichloroplatinum(II) in six mammalian cell lines and binding of a cis-diamminedichloroplatinum(II)-DNA antiserum. *Cancer Res*, 1990; 50: 3556-61.
274. Tester W, Porter A, Asbell S., Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder cancer: Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 25: 783-90.
275. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Syhardt R, True L, Shipley W., Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group Phase II trial 8802. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 119-26.
276. Thomas G, Dembo A, Fyles A, et al., Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1990; 27: 254-60.
277. Thomas PR, Lindblad AS., Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the Gastrointestinal Tumor Study Group Experience. *Radiother Oncol*, 1988; 13: 245-52.

278. Tishler RB, Schiff PB, Geard CR, et al., Taxol: A novel radiation sensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 22: 613-7.
279. Trillet-Lenoir V, Mornex F, Chauvin F, Fornel P, Voloch A, Perol M, Laennec E, Piperno D, Boyer J, Ardiet JM, et al., Limited disease small cell lung cancer: alternating combination of doxorubicin, etoposide, ifosfamide and hyperfractionated radiotherapy. Final results of a multicentric pilot study for the Groupe Lyonnais d'Oncologie Thoracique (GLOT). *Lung Cancer*, 1993; 10: 35-45.
280. Tróvo MG, Minatel E, Franchin G, et al., Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 24 ~ 5.
281. Turrisi AT, III., Current perspectives in the treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 1993; 9 (suppl. 1): S109-S117.
282. Turrisi III AT, Glover DJ, Mason BA., A preliminary report: concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 15: 183-7.
283. Urba SG, Orringer M, Turrisi A, et al. A randomized trial comparing transhiatal esophagectomy (THE) to preoperative concurrent chemoradiation followed by esophagectomy in locoregional esophageal carcinoma. in *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1995.
284. Valerdi JJ, Tejedor M, Illarramendi JJ, et al., Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in locally advanced esophagus carcinoma: Long term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 27: 843-7.
285. van Rijn J, van den Berg J, Meijer OWM., Proliferation and clonal survival of human lung cancer cells treated with fractionated irradiation in combination with paclitaxel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33: 635-9.
286. Varia MA, Stehman FB, Bonomi P, et al., Metastatic cervix carcinoma to para-aortic nodes: Results of extended field radiation therapy with hydroxyurea.[abstract]. *Radiology*, 1986; 161: 73.
287. Vietti T, Eggerding F, Valeriotte F, et al., Combined effect of X radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemic cells. *J Natl Cancer Inst*, 1971; 47: 865-70.
288. Vokes, EE., Interactions of chemotherapy and radiation. *Semin Oncol*, 1993; 20: 70-9.
289. Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL, et al., Hydroxyurea, fluorouracil and concomitant radiotherapy in poor prognosis head and neck cancer: A phase I-II study. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 761-8.
290. Vokes EE, Awan AM, Weichselbaum RR., Radiotherapy with concomitant chemotherapy for head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1991; 5: 753-67.
291. Vokes EE, Moormeier JA, Ratain MJ, et al., 5-fluorouracil, leucovorin, hydroxyurea, and escalating doses of continuous-infusion cisplatin with concomitant radiotherapy: A clinical and pharmacologic study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992; 29: 178-84.
292. Vokes EE, Weichselbaum RR, Mick R, et al., Favorable long-term survival chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and leucovorin and concomitant chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1992; 84: 877-939.
293. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK., Head and neck cancer. *N Eng J Med*, 1993; 328: 184-93.
294. Vokes EE, Haraf DJ, Mick R, McEvilly J-M, Weichselbaum RR., Intensified concomitant chemoradiotherapy with and without Filgastrim for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 2351-9.
295. Vokes EE, Haraf DJ, Stenson K, Stupp R, Malone D, Levin J, Weichselbaum RR., The role of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 1995; 22(S12): 8-12.
296. Vokes EE, Haraf DJ, Drinkard LC, Hoffman PC, Ferguson MK, Vogelzang NJ, Watson S, Lane NJ, Golomb HM., A phase I trial of concomitant chemoradiotherapy with cisplatin dose intensification and granulocyte-colony stimulating factor support for advanced malignancies of the chest. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1995; 35(4): 304-12.
297. Vokes EE, Kies M, Haraf DJ, Mick R, Moran WJ, Kozloff M, Mittal B, Pelzer H, Wenig B, Panje W, Weichselbaum RR., Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: Impact on the natural history of the disease. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 876-83.
298. Wagner H, Kim K, Johnson DH, Komaki R, Sause W, Curran W, Livingston R, Turrisi III., Daily (D) vs. twice-daily (BID) thoracic irradiation (TI) with concurrent cisplatin/etoposide (PE) chemotherapy as initial therapy for patients with limited small cell lung cancer (LSCLC): preliminary results of a phase III prospective intergroup trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30 (suppl. 1): 178 (abstr. 45).
299. Walsh T N, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ., A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *New Engl J Med*, 1996; 335(7): 462-7.
300. 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*, 1992; 10: 890-5.
301. Weiden PL, Piantodosi S., Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer. A phase I study of the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83: 266-72.
302. Weimberg MJ, Rauth AM., 5-Fluorouracil infusions and fractionated doses of radiation: Studies with a murine squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 1691-9.
303. Weissberg JB, Son YH, Papac RJ, Sasaki C, Fischer DB, Lawrence R, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer JJ., Randomized clinical trial of mitomycin-C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17: 3-9.
304. Weissler MC, Melin S, Sailer SL, Quaqish BF, Rosenman JG, Pillsbury HC., Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992; 118: 806-10.
305. Weitberg AB, Yashar J, Glicksman AS, Posner M, Cummings F, Browne M, Clark J, Calabresi P, Beitz J, Murray C., Combined modality therapy for stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer*, 1993; 29A(4): 511-5.
306. Wendt TG, Hartenstein RC, Wustrow TPU, et al., Cisplatin, fluorouracil with leucovorin calcium enhancement, and synchronous accelerated radiotherapy in the management of locally advanced head and neck cancer: A phase II study. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 471-6.
307. Whittington R, Bryer MP, Haller DG, Solin LJ, Rosato EF., Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 21: 1137-43.
308. Whittington R, Neuberger D, Tester WJ, Benson III Al B, Haller DG., Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 227-32.
309. Wibault P, Bensmaine M-A, Forni M, et al., Intensive concomitant chemoradiotherapy in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase II study of radiotherapy with cisplatin and 7-week continuous infusion fluorouracil. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 1192-200.
310. Wilke H, Stahl M, Fink U, et al. High PCR/NED rate with an intensive preoperative combined modality program in patients with esophageal cancer. in *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1993.
311. Wong LC, Choo YC, Choy D, et al., Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1989; 35: 159-63.
312. Wood WC, Willett CG., Update of the Massachusetts General Hospital experience of combined local excisions and radiotherapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin North Am*, 1992; 1: 131.
313. Zenone T, Romestaing P, Lambert R, et al., Curative nonsurgical combined treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Cancer*, 1992, 28A: 1380-6.

Radiación y quimioterapia

L.W. BRADY, B. MICAILY, C.T. MIYAMOTO, J.E. FREIRE

Departamento de Radiación Oncológica. Allegheny University of the Health Sciences. Filadelfia, PA 19102

Los tumores malignos constituyen conglomerados heterogéneos de células que no están gobernados por factores homeostáticos y que presentan distintos grados de proliferación celular y tasas de crecimiento. Estas neoplasias malignas pueden invadir los tejidos adyacentes o propagarse a ganglios linfáticos regionales o lugares distantes. Las metástasis con o sin fracaso local siguen siendo la principal causa de mortalidad en pacientes con cáncer. Los mecanismos responsables de la conducta metastásica no se conocen del todo, principalmente debido a la heterogeneidad de las células tumorales y al hecho de que la capacidad de formar metástasis varía de un tumor a otro. La diseminación metastásica conlleva numerosas interacciones entre las células tumorales y el huésped que incluyen proliferación de células tumorales, angiogénesis y componentes de adhesión, proteólisis y migración. La invasión tumoral y la diseminación metastásica requieren, por consiguiente, una compleja cascada de episodios bioquímicos y genéticos mediados por numerosas rutas de transmisión de señales y sistemas moleculares. En las células metastásicas se produce un aumento de productos génicos, entre ellos no sólo los receptores de la membrana que intervienen en la diseminación hematológica, sino también las colagenasas y los inhibidores de las colagenasas que intervienen en la invasión de las células tumorales, los factores que determinan la movilidad de las células tumorales, la lectinas presentes en la superficie de dichas células y los genes expresados en ellas que aumentan su inmunogenicidad con la consiguiente supresión de las metástasis. En algunos sistemas tumorales se ha observado también una mayor expresión o amplificación de los oncogenes, como la amplificación del oncogén HER-2/neu asociada a la enfermedad metastásica en el cáncer de mama humano, o la amplificación del gen N-myc asociada a una rápida progresión de los neuroblastomas. En algunos cánceres se

ha detectado una mayor expresión de los oncogenes ras, entre ellos el cáncer de mama y el cáncer de colon. La amplificación del gen L-myc se ha asociado a los cánceres de pulmón de células pequeñas. El control genético de la enfermedad metastásica se ejerce también mediante la desactivación de genes específicos, genes supresores de la metástasis, etc.

Los tumores malignos presentan diferente sensibilidad a la radiación ionizante o a los agentes citotóxicos dependiendo de la velocidad de proliferación celular o incluso de la fase del ciclo de proliferación en que se encuentren las células. Las células hipóxicas son menos sensibles a la radiación ionizante e incluso en tumores sólidos pueden ser también resistentes a algunos fármacos anticancerígenos. Esto se debe en general a la lenta proliferación de las células hipóxicas. Los factores hemodinámicos que influyen en la difusión del oxígeno pueden afectar a la capacidad de difusión de los agentes citotóxicos en el tumor.

Todos estos factores influyen de manera importante en la posibilidad de recurrir a tratamientos combinados en pacientes con cáncer, aunque su importancia varía según el lugar de origen y naturaleza del tumor.

COMBINACION DE IRRADIACION Y CIRUGIA

La combinación de cirugía y radioterapia no ha conseguido beneficios espectaculares en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Esto puede deberse en parte a que no se han analizado las razones del fracaso regional local, ni el potencial de diseminación de la enfermedad metastásica. La imposibilidad de demostrar el valor de la cirugía combinada con radioterapia se debe probablemente a la utilización indiscriminada del tratamiento combinado en todos los pacientes, incluidos algunos grupos poco indicados, como aquellos en los que el

tumor está limitado y puede curarse con una única modalidad o está demasiado avanzado local y regionalmente como para que exista una elevada probabilidad de enfermedad metastásica en el momento de establecer el diagnóstico inicial.

La radioterapia preoperatoria está justificada cuando puede:

—Erradicar la enfermedad subclínica o microscópica más allá de los márgenes de la resección quirúrgica,

—Disminuir la implantación del tumor al reducir el número de células viables dentro del campo quirúrgico,

—Esterilizar las metástasis en ganglios linfáticos fuera del campo quirúrgico,

—Reducir el potencial de diseminación de las células tumorales clonogénicas que pueden producir metástasis distantes,

—Aumentar la posibilidad de reseccabilidad.

La principal desventaja de la irradiación preoperatoria es que puede interferir con la cicatrización normal de los tejidos afectados por la radiación. Esa interferencia, sin embargo, es mínima cuando se administran dosis de radiación inferiores a 45-50 Gy en el plazo de cinco semanas.

La irradiación postoperatoria está justificada cuando:

—Se puede tratar cualquier tumor residual en el campo quirúrgico destruyendo los focos subclínicos de células tumorales después del procedimiento quirúrgico,

—Se pueden erradicar los focos subclínicos residuales de cáncer, entre ellos las metástasis en ganglios linfáticos,

—Se pueden administrar dosis más altas que las conseguidas con la irradiación preoperatoria, dirigiendo dosis mayores al volumen con mayor riesgo o a una enfermedad residual conocida.

Vikram y cols. (1) y Fletcher (2) describieron unas tasas de supervivencia mayores en los pacientes con cánceres de cabeza y cuello que recibieron tratamiento combinado, comparado con los pacientes sometidos a cirugía como tratamiento único. Wallgren y cols. (3) observaron una mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con carcinoma de mama operable que recibieron radioterapia preoperatoria y postoperatoria en comparación con los pacientes que sólo recibieron tratamiento quirúrgico. La tasa de fracaso local fue del 6,9 % en los pacientes que recibieron tratamiento combinado y del 21,5% en los que sólo se sometieron a cirugía.

Las posibles desventajas de la irradiación postoperatoria se asocian a un retraso en el inicio de la radioterapia hasta la completa cicatrización postquirúrgica. Las evidencias teóricas y experimentales sugieren que los efectos de la radiación pueden verse reducidos por los cambios vasculares que la intervención quirúrgica produce en el lecho del tumor.

Los datos experimentales indican que la irradiación preoperatoria pueden ser más eficaz que la postoperatoria. Sin embargo, dosis más altas de irradiación postoperatoria pueden ser más eficaces que dosis más bajas

administradas antes de la intervención quirúrgica. Vikram y cols. (1) han obtenido una mayor tasa de fracaso regional local y una menor supervivencia en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello que recibieron radioterapia postoperatoria más de seis semanas después de procedimiento quirúrgico, en comparación con los pacientes en los que el programa de radioterapia se inició en las seis semanas siguientes a la operación. Aunque éste no fue un estudio aleatorio prospectivo, los datos obtenidos merecen ser considerados.

RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Phillips (4) ha realizado una importante revisión de la combinación de agentes citotóxicos y radioterapia. Se entiende por mejora cualquier aumento en el efecto superior al observado con quimioterapia o radiación como tratamientos únicos en tejidos tumorales o normales. El cálculo de la presencia de aditividad, supraditividad, o subaditividad es sencillo cuando las curvas de dosis-respuesta de la radiación y la quimioterapia son lineales. Sin embargo, puesto que la mayoría de las curvas de dosis-respuesta no son lineales, se tiene que calcular un rango de aditividad, es decir, un área en donde la dosis de A o de B pueda ser aditiva según el modo de interacción entre los dos agentes. Cuando se utilizan agentes quimioterapéuticos según describe Goldie, los fármacos no deben presentar resistencia cruzada y cada uno de ellos debe ser cuantitativamente equivalente al otro.

Los agentes utilizados en radioquimioterapia son:

—Agentes con actividad citotóxica contra el tumor, que pueden exhibir efectos aditivos, subaditivos o supraditivos, como el 5-fluorouracilo o la mitomicina C en el cáncer anal,

—Agentes con actividad mínima o insignificante contra un tumor específico que pueden, sin embargo, potenciar el efecto de la radiación,

—Agentes citotóxicos o biorreductores para las células hipóxicas sometidas a radiación,

—Radioprotectores.

Tannock (5) ha publicado una excelente revisión de los fundamentos celulares y bioquímicos de la interacción entre radiación y agentes citotóxicos, directrices para ensayos clínicos de combinaciones terapéuticas innovadoras, consideraciones estadísticas, metodología para la evaluación del beneficio frente a la toxicidad y evaluación de la calidad de vida.

La quimioterapia como tratamiento único o combinada con irradiación puede utilizarse en diferentes contextos. La quimioterapia primaria se utiliza como parte del tratamiento del cáncer primario incluso aunque vaya seguida por otro tratamiento local y cuando la respuesta del tumor primario al tratamiento inicial es el principal indicativo de los efectos sistémicos. La quimioterapia adyuvante se utiliza como complemento de otras modalidades locales que forman parte del programa terapéutico curativo inicial, como cirugía o

radioterapia. Frei propuso el término de quimioterapia neoadyuvante cuando esta modalidad se utiliza en el tratamiento inicial de pacientes con tumores locales antes de cirugía o radioterapia.

Los efectos de la radioterapia combinada con quimioterapia pueden ser independientes, aditivos o interactivos. La quimioterapia y la irradiación pueden administrarse secuencial o simultáneamente. Parece ser que la secuenciación del tratamiento en el momento oportuno está significativamente relacionada con la carga residual de células tumorales en el momento de introducir cada nuevo plan de tratamiento.

La administración de quimioterapia antes de la irradiación produce un cierto grado de muerte celular y reduce el número de células que tienen que eliminarse con la radiación. La utilización de quimioterapia durante la radioterapia está claramente justificada, puesto que puede interactuar con el tratamiento local (efecto aditivo e incluso supraaditivo) y puede también afectar a la enfermedad subclínica ya desde el inicio del tratamiento. No obstante, debe considerarse el riesgo de que el tratamiento combinado aumente la toxicidad normal en los tejidos.

Cuando se combinan agentes con toxicidad intrínseca, los resultados pueden ser peores a los conseguidos cuando se combinan menos agentes. La toxicidad puede reducir el control del tumor, ya que en ocasiones la morbilidad añadida exige disminuir las dosis de agentes eficaces, reduciendo así las tasas de respuesta. Cuando una mayor toxicidad inicial llega incluso a tener consecuencias mortales, algunos pacientes no podrán exhibir la respuesta del tumor que se habría observado si hubieran sobrevivido. La supervivencia global puede también verse comprometida.

La quimioterapia después de la irradiación, como tratamiento adyuvante, se ha utilizado principalmente para controlar la enfermedad subclínica. Este enfoque, conjuntamente con la administración durante la radioterapia, ha demostrado ser eficaz en tumores de Wilms, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma osteogénico, así como en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama y, en cierta medida, en carcinomas de pulmón de células pequeñas. Cuando se opta por un tratamiento combinado (radiación y agentes citotóxicos), es importante evaluar la eficacia y toxicidad de la administración simultánea o secuencial de las dos modalidades de tratamiento, así como la tasa de supervivencia de los pacientes que no responden al tratamiento inicial con una única modalidad. Por ejemplo, la irradiación nodal total, combinada con la administración de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP) consigue mejores resultados que sólo MOPP en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Hodgkin en los estadios IB, II o III en términos de supervivencia inicial libre de enfermedad. Sin embargo, la diferencia desaparece en el seguimiento a largo plazo, porque el tratamiento de rescate con irradiación y ABVD (actinomicina, bleomicina, vincristina y doxorubicina) consigue mejores resultados en los pacientes tratados inicialmente con sólo MOPP.

CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS SOBRE LA COMBINACIÓN DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Como ha señalado Tannock (5), muchos modelos animales experimentales han demostrado un beneficio terapéutico de la combinación de radiación y fármacos, aunque la mayoría son de naturaleza fenomenológica. No obstante, se insiste en que para obtener un beneficio terapéutico es necesario que el tumor y los tejidos normales tengan propiedades diferentes, como la inestabilidad genética de los tumores frente a los tejidos normales

- Diferencias en la proliferación celular,
- Repoblación celular durante la radioterapia fraccionada,
- Factores ambientales como hipoxia y acidez, normalmente confinados a los tumores.

Además, ciertos mecanismos pueden originar resistencia a la radiación o a los agentes quimioterapéuticos por una variación de la sensibilidad o resistencia a los mismos, en algunos casos con bastante frecuencia. La resistencia a los agentes anticancerígenos puede influir en la resistencia a la radioterapia, porque muchos mecanismos de resistencia a los fármacos son multifactoriales, como en el caso del cisplatino, en donde este fenómeno puede deberse a un aumento de la absorción del fármaco en el interior del tumor, una mayor reparación del ADN, una mayor expresión de compuestos SH, como glutatión o metalotionina, o una mayor expresión de la glutatión-S-transferasa. El tratamiento combinado con radiación y fármacos puede producir un mejor resultado terapéutico si los mecanismos de resistencia son independientes.

Factores microambientales como el oxígeno, el pH y el aporte de nutrientes pueden tener una influencia importante en los efectos combinados de la quimioterapia y la radioterapia sobre las células tumorales. Se ha demostrado que las células hipóxicas son menos sensibles a la radiación y a los fármacos. La hipoxia crónica puede alterar el ciclo celular, la distribución por edades y las tasas de proliferación, modificando considerablemente la respuesta celular a la radiación ionizante en presencia de fármacos. Además, la hipoxia crónica puede afectar a la capacidad de las células para reparar los daños en el ADN inducidos por la radiación y los fármacos. Los agentes biorreductores, como la mitomicina C, se activan a compuestos tóxicos y afectan a los tumores animales sólidos en condiciones hipóxicas. La reparación del ADN, la distribución por fases durante el ciclo celular y la actividad y estabilidad de algunos compuestos quimioterapéuticos pueden depender del pH. Por ello, este factor tiene una influencia importante en la sensibilidad de las células a los agentes citotóxicos durante la radiación. La investigación de la función y los mecanismos de acción de los agentes citotóxicos, así como otros estudios sobre los factores que modulan la activación de la expresión de los genes que codifican estas sustancias, aumentará nuestros conocimientos sobre los fundamentos moleculares de la regulación genética de la sensibilidad y la resistencia celular a la radioterapia y la quimioterapia.

Entre los posibles mecanismos de interacción entre la quimioterapia y la radioterapia figuran los siguientes:

—Modificación de la pendiente de las curvas de dosis-respuesta., como la que se observa con actinomicina D, cisplatino, doxorubicina, mitomicina C, 5-fluorouracilo y otros agentes;

—Menor acumulación o inhibición de la reparación de daños subletales inducida por actinomicina D, cisplatino, bleomicina, hidroxiurea y nitrosoureas. La doxorubicina y otros intercaladores del ADN reducen la anchura de la meseta, pero no disminuyen la pendiente ni suprimen la reparación de daños letales en los estudios *in vitro*;

—Inhibición de la reparación de posibles daños letales, según se ha demostrado con actinomicina D, doxorubicina y cisplatino;

—Alteración de la cinética celular, según se ha observado después del tratamiento con hidroxiurea que lesiona a las células en la fase S, consiguiendo una sincronización celular parcial y bloqueando la fase G1/S del ciclo celular. Si la radioterapia se administra durante esa fase sensible, cuando las células salgan posteriormente de ella cabrá esperar un mayor efecto citotóxico;

—Citotoxicidad y radiosensibilidad selectivas de las células hipóxicas, como se ha demostrado con mitomicina C y cisplatino;

—Inhibición de la repoblación celular;

—Reducción de la masa tumoral, mejora del flujo sanguíneo, reoxigenación y reclutamiento celular como resultado de una mayor sensibilidad a la radioterapia y la quimioterapia.

Withers y cols. (6) han advertido que la administración de agentes citotóxicos antes de la radioterapia puede entrañar un posible peligro por la aceleración de la proliferación o la repoblación celular. Este fenómeno se explica por la regresión del tumor que provoca el agente citotóxico o la radioterapia, reduciendo la distancia entre las células tumorales y los capilares funcionales adyacentes e induciendo, por tanto, la proliferación de células tumorales, de tal manera que se necesitarán dosis más altas de radiación para conseguir un cierto control tumoral. Este fenómeno ha sido también observado por otros autores en tumores humanos como los cánceres de cabeza y cuello y cáncer del cuello uterino.

Se ha sugerido que la quimioterapia neoadyuvante induce una regresión significativa de los tumores malignos de la cabeza y el cuello, pero sin una mejora de la supervivencia. Una posible razón de ello podría ser que los programas de quimioterapia neoadyuvante permiten que la repoblación de células tumorales se produzca a una mayor velocidad. De esta forma se pierde la ventaja inicial de la muerte celular por acción de los fármacos y las curvas de supervivencia correspondientes a la radioterapia fraccionada se aproximan o incluso se cruzan. Por ello Tannock (5) ha recomendado precaución al administrar tratamientos quimioterapéuticos de inducción, puesto que la respuesta inicial del tumor no se traduce necesariamente en una ventaja terapéutica con el tratamiento combinado. La quimioterapia no suele tener la potencia suficiente para esterilizar todos los campos

afectados por el tumor al inicio del tratamiento y el uso de esta modalidad terapéutica no debe comprometer el resultado de otras modalidades con potencial curativo, como la radioterapia y la cirugía. Incluso una respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante puede tener repercusiones limitadas a largo plazo.

TRATAMIENTO COMBINADO INTEGRAL DEL CANCER

Con frecuencia se combinan dos o las tres modalidades terapéuticas clásicas para mejorar el control de los tumores y la supervivencia de los pacientes. Steel y Peckham (7,8) han postulado los siguientes fundamentos biológicos del tratamiento del cáncer:

—Cooperación espacial, de manera que un agente es activo contra células tumorales a las que otro agente no puede alcanzar en el espacio,

—Adición de efectos antitumorales de dos o más agentes,

—Toxicidad no solapada y protección de los tejidos normales.

Los grandes tumores primarios o los ganglios linfáticos metastásicos deben extirparse quirúrgicamente o tratarse con radioterapia radical. Las microextensiones regionales se eliminan eficazmente con radioterapia sin el déficit anatómico y en ocasiones fisiológico que ocasionaría una intervención quirúrgica equivalente. En estas circunstancias, la quimioterapia se aplica principalmente al control de la posibilidad de la enfermedad subclínica, aunque no tiene también un efecto en algunos grandes tumores.

En la actualidad se observa una clara tendencia a intentar conservar los órganos, puesto que se ha demostrado que la calidad de vida y los sentimientos psicoemocionales de los pacientes son superiores si no se comprometen en el control excelente del tumor y la supervivencia en muchos tipos de tumor.

En algunos tumores malignos de la cabeza y el cuello, estudios no aleatorios han demostrado que un menor número de procedimientos quirúrgicos radicales combinados con radioterapia consiguen el mismo control local del tumor en el lugar primario y en el cuello con una supervivencia equivalente a la conseguida con los procedimientos quirúrgicos radicales. Los avances en la cirugía microvascular y el uso de colgajos miocutáneos han mejorado mucho la cirugía reconstructiva para reparar defectos de la cirugía radical.

Spaulding y sus colaboradores (9) actualizaron los resultados del Veterans Administration Cooperative Study en pacientes con cáncer avanzado de laringe tratados con quimioterapia neoadyuvante para conservar el órgano y radioterapia. De los pacientes que terminaron el programa de quimioterapia neoadyuvante, el 42% exhibió una tasa de respuesta completa tanto en el tumor primario como en los ganglios linfáticos cervicales. Con un período medio de seguimiento de 46 meses, la supervivencia global a tres años fue del 53% en el grupo que recibió quimioterapia y radiación. Este grupo estaba constituido por pacientes que no habían recibido

tratamiento previo, con carcinoma de laringe de células escamosas en estadio III ó IV, que fueron asignados aleatoriamente a quimioterapia de inducción con cisplatino y 5-fluorouracilo y radioterapia o laringectomía convencional con radioterapia postoperatoria. El grupo que recibió tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia consiguió unos resultados significativamente mejores que los paciente sometidos a cirugía y la radioterapia postoperatoria.

Al menos siete ensayos aleatorios han demostrado que la cirugía con conservación de las mamas combinada con radioterapia consigue un control local regional del tumor similar y una supervivencia de hasta 15 años en comparación con la mastectomía radical o radical modificada. Además, la calidad de vida mejora con el tratamiento con conservación de las mamas.

Shipley y cols. (10) han declarado que la conservación de la vejiga fue posible en el 60% de los pacientes con tumores invasivos tratados con quimioterapia neoadyuvante (MVAC) o cisplatino y 5-fluorouracilo e irradiación pélvica de campos decrecientes hasta una dosis tumoral total de 65 Gy en los pacientes que mostraron una buena respuesta citoscópica e histológica a la quimioterapia previa.

En carcinomas de esófago, Herskovic y cols. (11) han declarado una tasa de supervivencia a dos años del 38% en pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia, comparado con una supervivencia a dos años del 10% en pacientes tratados sólo con radiación.

En carcinomas del recto, los informes indican una tasa total de recidiva local inferior al 10% cuando se combina resección anterior con anastomosis termino-terminal e irradiación pélvica. Myerson y cols. (12), Papillon y Sischy y cols. (14), describieron también un excelente control del tumor con conservación del esfínter en una serie de pacientes tratados con radioterapia intracavitaria. Myerson y cols. (12) declararon un control tumoral del 80% y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores rectales menores de 3 cm tratados con irradiación intracavitaria sola o combinada con radioterapia externa, demostrando así la importancia de añadir la irradiación pélvica externa en algunos pacientes.

Cummings y cols. (15) declararon unas tasas de control del tumor del 70-85% en pacientes con cánceres anales tratados con mitomicina C y 5-fluorouracilo combinado con dosis de radiación de 45-50 Gy durante 4 1/2 y 5 semanas. En el 64% de los pacientes pudo conservarse el esfínter anal y no fue necesaria una colostomía.

Suit y cols. (16) obtuvieron unas tasas de control tumoral del 80-85% y una supervivencia correlacionada con el grado de diferenciación de los sarcomas de tejidos blandos con una combinación de excisión local amplia y radioterapia (dosis pre y postoperatorias de 50-65 Gy), dependiendo del tamaño del tumor, los márgenes y la administración pre o postoperatoria de radioterapia. Rosenberg y cols. (17) compararon los resultados de una excisión local amplia y radiación con amputación en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en una extremidad. En pacientes sometidos a proce-

dimientos no amputadores se observó una tasa de recidiva local del 15%, mientras que en los pacientes tratados sólo con amputación no se produjeron recidivas locales. Las tasas de supervivencia a cinco años sin recidivas fueron del 83% con la cirugía no amputadora y del 88% con la amputación, obteniéndose mejores resultados funcionales en los pacientes que recibieron terapia de conservación.

Estudios recientes sugieren claramente que la combinación de altas dosis de radioterapia y quimioterapia con cisplatino y 5-FU mejoran el control local del tumor y la supervivencia en pacientes con carcinomas de pulmón no reseccables. Un informe preliminar del Radiation Therapy Oncology Group indicaba una mayor supervivencia a dos años en los pacientes que recibieron tratamiento combinado que en los pacientes tratados sólo con radiación, aunque las diferencias entre los dos brazos del estudio no fueron significativas.

DeVita y cols. (18) han insistido en el impacto del tratamiento combinado tanto en el control local del tumor como en la supervivencia de los pacientes con distintos tipos de cánceres. Por desgracia, sigue existiendo un número considerable de tumores en los que no se consigue un buen control local ni una supervivencia aceptable. En estas neoplasias, la mejora del control local del tumor por sí sola no refleja necesariamente una mejora de la supervivencia, ya que no se dispone de fármacos eficaces para el tratamiento de las micrometástasis.

Se han intentado algunas otras combinaciones de modalidades terapéuticas, con resultados interesantes. Entre ellas cabe citar la utilización del receptor del factor de crecimiento antiepidérmico marcado con yodo-125 radiactivo tras cirugía y radioterapia en gliomas cerebrales avanzados, el uso de modificadores inmunológicos en el tratamiento de pacientes con enfermedad linfomatosa, así como otros modificadores de la respuesta biológica que ofrecen un importante potencial de control tumoral, entre ellos BCG, Levamisol, C. Parvum, interferones y vacunas específicas contra la células tumorales.

Claramente, la combinación de quimioterapia y radiación presenta numerosos factores que influyen de manera importante en su posible resultado, no sólo en términos de control loco-regional, sino también en términos de enfermedad micrometastásica. De las observaciones efectuadas hasta la fecha se deduce la existencia de factores múltiples que influyen en los efectos combinados de la quimioterapia y la radiación, entre ellos los siguientes:

- Tumor y tipo de tejido normal adyacente
- Tipo de agente citotóxico
- Dosis y plan de tratamiento con el agente citotóxico
- Momento de administración del fármaco con relación a la radioterapia
- Dosis de radiación y planes de fraccionamiento
- Dosis total de radiación recibida por el tumor y el drenaje de los ganglios linfáticos regionales
- Otros factores microambientales.

Fu ha observado que, de todos estos factores, el tumor y tipo de tejido normal adyacente es probable-

mente el más importante a la hora de determinar los efectos combinados de la quimioterapia y la radiación. El tipo de fármaco es lógicamente importante, porque los agentes citotóxicos específicos del ciclo celular, como el 5-fluorouracilo y la hidroxiaurea alteran más fácilmente los efectos de la radiación en los tejidos de rápida proliferación. Con algunos de los agentes citotóxicos utilizados habitualmente se han observado mecanismos de interacción de la citotoxicidad y la radiación. El motivo de la administración de agentes citotóxicos puede influir significativamente en su efecto en los tejidos tumorales o normales. El 5-fluorouracilo es más eficaz cuando se administra utilizando tecnologías de infusión continua prolongada que cuando se inyecta en bolus (20). Fu y cols. (4) han demostrado que la combinación de infusión intraperitoneal continua de cisplatino y radioterapia continua en dosis pequeñas en modelos experimentales de tumor reducen los efectos supraditivos. Sin embargo, la inyección intraperitoneal de bolus del fármaco antes o después de la radiación produce sólo un efecto aditivo aunque el cisplatino por sí solo

sea más citotóxico cuando se inyecta por vía intraperitoneal en forma de bolos que mediante infusión continua. El momento de la administración del agente citotóxico y la radioterapia es igualmente importante. Los estudios animales han demostrado que la administración simultánea de radioterapia y cisplatino consigue una mayor eficiencia terapéutica.

La elevada heterogeneidad de las características de las células tumorales afecta considerablemente a la respuesta potencial a la radioterapia y la quimioterapia. Debido a que esa heterogeneidad se suma a factores microambientales, un tratamiento combinado específico no siempre es eficaz en todos los pacientes con tumores aparentemente iguales. La ausencia de métodos para predecir la respuesta al tratamiento puede ser una de las principales causas de los resultados negativos que se han obtenido en muchos ensayos clínicos. En la actualidad se están realizando importantes esfuerzos por realizar unos ensayos fiables y predictivos. La disponibilidad de estos ensayos predictivos permitirá realizar una selección más inteligente de los posibles tratamientos combinados.

BIBLIOGRAFIA

1. Vikram B, Strong EW, Shah JP y cols. Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg* 1984; 6: 720-726.
2. Fletcher GH. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 1972; 29: 1450-1454.
3. Wallgren A, Aruer O, Bergstrom J y cols. Radiation therapy in operable breast cancer: Results from the Stockholm trial on adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 533-537.
4. Phillips T, Fukk. Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. *Cancer* 1976; 1186-1200.
5. Tannock IF. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1989; 16: 83-101.
6. Withers HR, Taylor JMG, Maciljewski B. Hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-146.
7. Steel GG. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988; 11: 31-53.
8. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanism in combined radiotherapy chemotherapy: The concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85-91.
9. Spaulding M, Fischer S, Wolf G y cols. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1592-1597.
10. Kaufman DS, Shipley WV, Griffin PP y cols. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1377-1382.
11. Herskovic A, Mantz K, Al-Sarraf M y col. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-1598.
12. Myerson RJ, Waltz BJ, Kodner IJ y cols. Endocavitary radiation therapy for rectal carcinoma. Outcome with and without external beam irradiation. En 1987-1988 Radiation Oncology Center Scientific Report 1988; 66-70.
13. Papillon J. Rectal and anal cancers. Conservative treatment by irradiation: and alternative to radical surgery. Beilin, Springer Verlag 1982; 39-50.
14. Sischy B, Hinson EJ, Wilkinson DR. Definitive radiation therapy for selected cancers of the rectum. *Br J Surg* 1988; 75: 901-908.
15. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B y cols. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-Fluorouracil with or without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 27: 115-1125.
16. Smit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 347-353.
17. Rosenberg SA, Tepper JE, Glastein E, y cols. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities. Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196: 305-314.
18. De Vita VS, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and Practice of Oncology. 5th Edition. Lippincott-Raven. Philadelphia 1997.
19. Tubiana M. the combination of radiotherapy and chemotherapy: a review. *Int J Radiat Biol* 1989; 55: 497-511.
20. Rotman M, Rosenthal CJ (eds). Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. Springer Verlag, Heidelberg 1991.

Quimioirradiación concomitante: experiencia EORTC

J.F. BOSSET, J.J. PAVY, H. BARTELINK, J.C. HORIOT

EORTC Radiotherapy Cooperative Group

El objetivo de aplicar la quimioterapia en el curso de la radioterapia es incrementar el efecto local de las radiaciones ionizantes, manteniendo constante la eficacia sistémica de la quimioterapia, pero sin que la combinación disminuya significativamente la efectividad del tratamiento debido a un incremento de la toxicidad aguda y sin que se modifique el resultado terapéutico final debido a un aumento de los efectos tóxicos tardíos (1).

En 1969 fueron publicados por Moertel (2), los resultados del primer ensayo clínico positivo randomizado en el campo de la quimioirradiación concomitante. El autor demostró que combinando 5-FU y radiación era posible incrementar la supervivencia total en comparación con la irradiación aislada, en pacientes con cáncer localmente avanzado o recurrente del tracto digestivo.

Durante los últimos diez años, distintos ensayos clínicos llegan a una madurez que demuestra la eficacia terapéutica del enfoque de la quimioirradioterapia combinada, tanto en su papel de adyuvancia en combinación con la cirugía como en el tratamiento definitivo de cánceres de diferente localización.

EORTC ha ganado experiencia en el campo de la quimioirradiación y ha contribuido a definir su papel, principalmente en el cáncer de pulmón y del tracto digestivo.

EXPERIENCIA EORTC EN EL CANCER DE PULMON

Los grupos cooperativos en cáncer de pulmón y radioterapia de la EORTC llevaron a cabo un ensayo randomizado fase III con tres brazos en el cáncer de pulmón de células grandes; en este ensayo se comparó la radioterapia aislada con una combinación de radioterapia y cisplatino, en cuyo caso la droga se administraba semanalmente o a diario durante el curso de la irradiación (3).

Los pacientes entraron en el estudio con las siguientes condiciones: estadios I, II o III de cáncer inoperable de la UICC 1978, performance status WHO menor o igual a 2, edad menor o igual a 70 años y valor de creatinina normal. La radioterapia fue aplicada en dos ciclos separados por un período de descanso de tres a cuatro semanas. Durante el primer ciclo se administraron 30 Gy en 10 fracciones, a lo largo de dos semanas. En el segundo ciclo fueron 25 Gy en 10 fracciones en dos semanas, en un volumen limitado.

En el primer brazo de tratamiento solamente se irradió. En el segundo brazo se administró cisplatino en el día 1 de cada semana de tratamiento, a una dosis de 30 mg/m². En el tercer brazo se administró cisplatino diariamente previo a cada sesión de irradiación y a la dosis de 6 mg/m². La dosis total de cisplatino administrada fue la misma en los brazos 2 y 3.

Entre Junio de 1984 y Mayo de 1989 entraron 332 pacientes en el estudio. Después de un seguimiento mínimo de 22 meses, la supervivencia global se incrementó significativamente en el brazo de cisplatino diario en comparación con el de radioterapia aislada. El tiempo de recaída local fue significativamente mayor en los grupos que recibieron cisplatino, especialmente en el brazo de cisplatino diario ($p = 0,003$), mientras que no se observaron diferencias en el tiempo de aparición de metástasis a distancia ($p = 0,37$).

El cisplatino produjo náuseas y vómitos en cerca del 25% de los pacientes pero no parece que incrementó la toxicidad local aguda, especialmente esofagitis, ni reacciones tóxicas tardías.

Se llegó a la conclusión de que el cisplatino administrado durante el curso de la radioterapia puede incrementar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón de células grandes, ello relacionado principalmente con un incremento del control tumoral local.

EXPERIENCIA EORTC EN EL CÁNCER DEL TRACTO DIGESTIVO

ESOFAGO

En colaboración con un grupo francés, la EORTC Gastro-Intestinal Tumour Cooperative Group llevó a cabo un ensayo fase III en el cáncer operable de células escamosas del esófago torácico (4).

Los pacientes fueron distribuidos a cirugía aislada o a quimioterapia con cisplatino e irradiación simultáneas preoperatoriamente.

Los principales criterios de inclusión fueron: estadios I, IIA, IIB de la UICC 1987, performance status WHO menor o igual a 2, edad inferior a los 70 años, pacientes operables y tumores catalogados como reseccables.

Los criterios de exclusión para su participación fueron: adenocarcinoma, pérdida de peso superior al 15%, localización del tumor en los primeros 4 cm. Puesto que la ultrasonografía endoscópica no era accesible, los criterios de estadiaje tumoral y ganglionar se basaron en la tomografía computarizada torácica. Se aplicó radioterapia en dos ciclos de una semana separados por un período de 2 semanas. En cada ciclo se dieron dosis diarias de 3,7 Gy durante cinco días consecutivos, siendo la dosis total aplicada de 37 Gy. El cisplatino se administró al comienzo de cada ciclo de radioterapia a la dosis de 80 mg/m². Entre Enero de 1989 y Junio de 1995 entraron en el estudio 297 pacientes. La totalidad de los pacientes fueron operados. Un mayor número de pacientes parecían tener una resección curativa macroscópica en el brazo de tratamiento combinado. La mortalidad postoperatoria se incrementó significativamente en el grupo de tratamiento quirúrgico (12,6% vs 3,6%, $p = 0,011$), fundamentalmente en relación con insuficiencia respiratoria aguda y septicemia.

Tras una mediana de seguimiento de 55,2 meses, no existía diferencia entre los dos grupos en la supervivencia global y el tiempo de recurrencia local, mientras que existía una tendencia a favor de una mejora en la supervivencia libre de enfermedad, relacionada con una disminución de las metástasis a distancia, en el grupo de tratamiento combinado. La supervivencia mediana para ambos grupos fue de 18,6 meses. El estudio de las causas de fallecimiento reveló una reducción significativa de las muertes por cáncer en el grupo de tratamiento combinado ($p = 0,011$).

Se llegó a la conclusión de que el tratamiento preoperatorio combinado de radioterapia y quimioterapia con cisplatino aplicado empleando un esquema de ciclos cortos y elevadas dosis por fracción, no tiene eficacia en relación a la supervivencia global e incrementa la mortalidad postoperatoria. Este exceso de mortalidad podría haber tenido un efecto ensombrecedor de la eficacia potencial del tratamiento, como se ha observado indirectamente en la reducción de las tasas de muerte por cáncer.

CÁNCER RECTAL

Durante los últimos diez años se ha demostrado, en series quirúrgicas seleccionadas, que la escisión mesorectal total se asocia a menos de un 10% de recaída local. Por otra parte, los datos procedentes del Gastro-Intestinal Tumour Registry de Burgundy (5), indicaron que en el mismo período la tasa actuarial a los cinco años de recaída local fue cercana al 25% cuando la totalidad de la pared rectal estaba invadida y del 50% si los ganglios perirrectales estaban infiltrados. Estas observaciones aparentemente conflictivas indican la relación entre el control local y la habilidad del cirujano, así como la necesidad de conseguir un control local superior en la práctica estándar.

EORTC dirigió varios estudios randomizados fase III que valoraban la radioterapia en su papel adyuvante pre o postoperatorio en el cáncer rectal.

El estudio preoperatorio comenzó en 1976 y finalizó en 1981 (6). Los pacientes fueron distribuidos entre cirugía aislada e irradiación preoperatoria empleando dosis de 34,5 Gy administradas en 15 fracciones durante tres semanas, utilizando dos campos paralelos opuestos que abarcaban la zona pélvica y paraaórtica. Entraron en el ensayo 466 pacientes. A los 5 años, la tasa de recidiva local fue significativamente menor en el grupo tratado, un 15% frente a un 30% en el grupo de cirugía sola.

Los pacientes con resección quirúrgica curativa tenían una tendencia a una mejor supervivencia global ($p = 0,07$).

A pesar de estos resultados bastante positivos, la política ha cambiado de dirección hacia el enfoque de una irradiación adyuvante postoperatoria.

El estudio con radioterapia postoperatoria comenzó en 1981 y finalizó en 1986 (7). El ensayo fue restringido a pacientes con cáncer rectal en estadio C de Dukes. Ciento setenta y dos pacientes fueron sometidos bien a observación bien a irradiación pélvica postoperatoria empleando dosis de 46 Gy en 23 fracciones, aplicadas utilizando una técnica con cuatro campos. Al análisis, la mediana de seguimiento fue de alrededor de ocho años. Las curvas de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global no difirieron entre los dos grupos de tratamiento. Con un seguimiento de seis años, alrededor de un 40% de los pacientes sufrieron recaída local en ambos brazos de tratamiento. En el brazo de radioterapia se observó diarrea crónica en 20% de los pacientes y 5% sufrieron obstrucción de intestino delgado.

En 1992, aunque la quimioirradiación combinada postoperatoria parecía eficiente en cuanto al incremento de la supervivencia en comparación con la cirugía aislada en los estudios americanos, la EORTC realizó un análisis crítico de los resultados de los ensayos adyuvantes post y preoperatorios antes de continuar con estudios adyuvantes en cáncer rectal (8). Se comparó la radiación postoperatoria con la cirugía en cinco ensayos, incluyendo el único conducido por la EORTC. Ninguno demostró un beneficio en la supervivencia ni en el control local. Por consiguiente, uno de los componentes de los esquemas de quimioirradiación combina-

da se consideró ineficaz, lo cual condujo al abandono del enfoque adyuvante postoperatorio. Por el contrario, la irradiación preoperatoria a dosis moderadas en un rango entre los 25 y los 35 Gy, parece incrementar definitivamente el control local en cinco estudios con más de 3000 pacientes (9).

Teniendo en cuenta su propia experiencia y los resultados de la totalidad de los restantes estudios randomizados, EORTC decidió proponer la irradiación preoperatoria y clarificar el papel de la quimioterapia. El esquema de irradiación selectiva preoperatoria se basó en una dosis pélvica 45 Gy, en 25 fracciones. El esquema de quimioterapia selectiva preoperatoria combinada consistió en la combinación de 5-FU y leucovorin a bajas dosis que, al mismo tiempo, parece incrementar la supervivencia libre de enfermedad en el cáncer de colon estadio C de Dukes (10).

En un intento de determinar la dosis óptima de 5-FU en el esquema 5-FU, leucovorin a bajas dosis e irradiación pélvica, la EORTC condujo tres ensayos consecutivos fase I y II, donde la dosis de 5-FU fue la única variable. La quimioterapia se administró en dos ciclos de cinco días, la primera y última semana de la irradiación pélvica con 45 Gy.

Entraron en los estudios un total de 142 pacientes. Un análisis de la curva de regresión empleando la toxicidad aguda como objetivo frente a la dosis de 5-FU indicó que era aconsejable una dosis de 5-FU de 350 mg/m²/día (11).

Un análisis de los resultados patológicos observados en pacientes con tumores adheridos o potencialmente resecables tratados con este esquema indicó que en un 55% de los casos, el tumor era estéril o estaba confinado a la pared intestinal.

Como en la situación preoperatoria las complicaciones postoperatorias son un problema importante, algunos perfeccionamientos radioterápicos, como la técnica en caja con cuatro campos, la distensión vesical, la conformación con bloques de protección y la definición precisa del volumen tratado, son necesarios cuando se considera la quimioirradiación combinada (12).

En 1992, EORTC inició un ensayo randomizado con cuatro brazos en cáncer de recto T3 y T4 resecables. El brazo estándar es la irradiación preoperatoria aislada. El ensayo cuestiona el valor del tratamiento preoperatorio combinado frente a la irradiación preoperatoria aislada y el valor o no de la quimioterapia adicional postoperatoria. Este ensayo se está llevando a cabo en toda Europa (13).

CANCER ANAL

La quimioirradiación combinada también surge como el enfoque más prometedor en esta enfermedad. De hecho, el comienzo de este proceso viene con la comparación de series históricas que empleaban la cirugía o la irradiación sola, indicando que los resultados oncológicos eran muy similares, si bien entre un 55% y un 78% de los pacientes con radioterapia mantendrán una función del esfínter normal. También es importante

reseñar que no fueron necesarios ensayos clínicos randomizados para aceptar la irradiación aislada como tratamiento estándar de esta enfermedad.

En 1974, Nigro comunicó varios resultados anecdóticos que abrieron el campo de la quimiorradioterapia combinada en el tratamiento del cáncer de ano (14). Múltiples series históricas no controladas demostraron la posibilidad de este enfoque, con resultados prometedores en el control local. Cummings (15), condujo distintos ensayos sucesivos no randomizados de irradiación con o sin quimioterapia. La combinación de 5-FU con irradiación no parece incrementar el control local, pero se observó un posible efecto favorable cuando se añadió mitomicina C.

El ensayo EORTC randomizado comenzó en 1987 y finalizó en 1994 (16). Ciento diez pacientes fueron randomizados entre radioterapia aislada y una combinación de radioterapia y quimioterapia. Los pacientes tenían tumores mayores de 4 cm o infiltraban ganglios. La radiación se aplicó en dos ciclos. El primero consistía en 45 Gy durante 5 semanas (1,8 Gy por fracción). Después de un período de 6 semanas, una segunda secuencia de 15-20 Gy se administraba en caso de existir respuesta clínica. En el brazo de tratamiento combinado, se administró la quimioterapia durante la primera secuencia de radiación: 5-FU, 750 mg/m²/día en infusión continua los días 1 a 5 y 29 a 33. Se administró el día 1, mitomicina C a dosis de 15 mg/m²/día. El seguimiento mediano en el momento del análisis fue de 42 meses.

El control local y el intervalo libre de colostomía apareció significativamente incrementado en el brazo de tratamiento combinado ($p = 0,04$ y $p = 0,003$, respectivamente). No existía diferencia en cuando a efectos secundarios severos.

Se llegó a la conclusión de que la quimiorradioterapia combinada empleando 5-FU y mitomicina C debería ser considerada como tratamiento estándar en el carcinoma de canal anal localmente avanzado.

CONCLUSION

EORTC ha demostrado la capacidad de la quimioterapia más la radioterapia administradas concomitantemente para incrementar la probabilidad de control tumoral en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y de canal anal. En el cáncer de esófago, la quimiorradioterapia preoperatoria demostró algunos efectos, pero debido a un incremento en la morbilidad precoz, los resultados globales fueron bastante negativos. En el cáncer rectal, un amplio estudio está en desarrollo para indagar el papel del tratamiento preoperatorio combinado.

En estudios futuros, se experimentarán diferentes modalidades de administrar quimioterapia durante el curso de la radioterapia, así como esquemas de radioterapia modificados en combinación con quimioterapia. En el futuro también será de gran importancia analizar cuidadosamente los resultados funcionales y las consecuencias en la calidad de vida de los pacientes tratados con finalidad de conservación de órganos y estructuras tisulares.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosset JF, Marty M, Pavy JJ. Les combinaisons radiothérapie et chimiothérapie. Applications aux radiochimiothérapies concomitantes. *Bull Cancer* 1993; 80, 317-26.
2. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY, Holbrook MA. Combined 5-Fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-71.
3. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, Van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, Renaud A, Rodrigus P, Schuster-Uitterhoeve L, Sculier JP, Van Zandwijk Bartelink H. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 1992; 326: 524-30.
4. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JP, Segol P, Flament JB, Arnaud JP, Plachot JP, Pavy JJ, Mandard AM, Chaillard G, Mercier M, Sahnoud T. Preoperative chemoradiation versus surgery in squamous cell oesophageal cancer (in press).
5. Paivre J, Milan C, Meny B. Risque de récurrence loco-régionale après exérèse d'un cancer du rectum *Ann Chir* 1994; 6: 520-24.
6. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Amaud JP, Desai C, Duez N. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 208: 606-14.
7. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Hocht Boes G, Sahnoud T, Schlag PM, Pène F. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. *Br J Surg* (in press).
8. Bosset JF, Horiot JC. Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 170-4.
9. Bosset JF, Pelissier EP, Manton G, Horiot JC, Pavy JJ. Radiochimiothérapie concomitante pré-opératoire des cancers rectaux. *Ann Chir* 1996; 50: 302-11.
10. O'Connell MJ, Mailliard J, Macdonald J, Haller D, Mayer R, Wieand H. An intergroup trial of intensive course 5-FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 552.
11. Bosset JF, Pavy JJ, Hamers HP, Horiot JC, Fabri MC, Rougier P, Eschwege F, Schraab S. Determination of the optimal dose of 5-Fluorouracil when combined with low dose D,L-Leucovorin and irradiation in rectal cancer: results of three consecutive phase II studies. *Eur J Cancer* 1993; 29A, 1406-10.
12. Horiot JC, Bosset JF. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: What benefit? Which technical parameters? *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1597-99.
13. Bosset JF, Pavy JJ, Bolla M, Cionini L, Hamers HP, Horiot JC et al. Four arms phase III clinical trial for T3-T4 resectable rectal cancer comparing preoperative pelvic irradiation to preoperative irradiation combined with fluorouracil and leucovorin with or without postoperative adjuvant chemotherapy. EORTC Radiotherapy Cooperative Group. Protocol 22921. EORTC Data Center. Brussels, octobre 1992.
14. Nigro N, Vaitkevics VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal; a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-56.
15. Cummins BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-Fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115-25.
16. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, González González D, Peiffert D, Mirimanoff RO, Van Glabeke M, Pierart M. Radiotherapy with concomitant chemotherapy superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer. *J Clin Oncol* (in press).