
TESIS DOCTORAL

**RADIOTERAPIA RADICAL EN EL
CÁNCER DE PULMÓN.
FACTORES PREDICTIVOS DE ESOFAGITIS**

Núria Rodríguez de Dios

Director: Dr Manuel Algara López

Co-director: Dr Joan Carles Galcerán

Universidad Autónoma de Barcelona.

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.

A mis padres, sin cuyo esfuerzo esta tesis no habría sido posible. A Joan, por su cariño, su optimismo constante y su apoyo en las situaciones adversas.

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Algara, director de esta tesis, por inculcarme el valor del trabajo bien hecho, por guiarme hacia la investigación, por su capacidad de trabajo, por su amistad, su apoyo constante y por su ayuda en la realización de este trabajo.

Al Dr. Joan Carles, por su estímulo en mis inicios en el mundo de la oncología.

A la Dra. Palmira Foro, por su ayuda en mi formación como oncólogo radioterapeuta, su ejemplo, sus consejos y su amistad.

Al Dr. Agustí Valls, por haberme enseñado la importancia de ser persona además de un buen profesional y a Coro. Gracias a los dos por vuestra cálida acogida.

A mis hermanos, Óscar y Miguel; a mi abuela y a toda mi familia; a mis amigos Almudena, Chini, Rafa y Rosa, por su cariño y sus ánimos constantes en las situaciones más difíciles.

A todos mis compañeros-presentes y pasados-del Servicio de Radioterapia del Hospital de la Esperanza, especialmente a Pepi, Xavi, Martí y Núria por su ayuda en el trabajo diario, su apoyo y su amistad.

A mis compañeros de residencia, en los Hospitales del Mar y de la Esperanza, por los buenos momentos que pasamos aprendiendo juntos.

Y finalmente a los pacientes, principal objetivo de nuestra profesión.

Listado de abreviaturas

ADP	Adenosina 5´-difosfato
ATP	Adenosina 5´-trifosfato
CALGB	Cancer and Leucemia Group B
CPNCP	Carcinoma de pulmón no-célula pequeña
CPCP	Carcinoma de pulmón célula pequeña
DS	Desviación estándar
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Gy	Grey
HFR	Radioterapia hiperfraccionada
IC	Intervalo de confianza
NCI. CTC V 3.0	National Cancer Institutes of health Common Toxicity Criteria; version 3.0
PET	Tomografía por emisión de positrones
PORT	Radioterapia postoperatoria
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta completa
RL	Recidiva local
RP	Respuesta parcial
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SG	Supervivencia global
SM	Supervivencia media
SWOG	Southwest Oncology Group
TC	Tomografía computerizada

Índice

1-INTRODUCCIÓN	8
1.1 Radioterapia y cáncer de pulmón.	9
1.1.1 Cáncer de pulmón no-célula pequeña.	10
a) Radioterapia como tratamiento exclusivo.	10
b) Radioterapia como tratamiento adyuvante.	11
c) Radioterapia combinada con quimioterapia.	16
1.1.2 Cáncer de pulmón de célula pequeña.	27
1.2 Toxicidad esofágica radioinducida.	37
1.3 Estrategias para prevenir la esofagitis secundaria a la radiación: Glutamina.	44
2-OBJETIVOS	53
3-RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
4-CONCLUSIONES	77
5-BIBLIOGRAFÍA	79
6-ARTÍCULOS ORIGINALES	97

6.1 Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with Glutamine. A pilot study.
Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, Quera J, Lozano J, Fernández-Velilla E, Membrive I, Dengra J, Sanz X.

Int J Radiat Oncol Bio Phys 2007; 69(2): 342-349. (Factor de impacto: 4,29 según ISI del 2007)

6.2 Predictors of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and chemotherapy.

Rodríguez N, Algara M, Foro P, Lacruz M, Reig A, Membrive I, Lozano J, López JL, Quera J, Fernández-Velilla E, Sanz X.

Int J Radiat Oncol Bio Phys 2008 (in press) (Factor de impacto: 4,29 según ISI del 2007)

Introducción

1.1 Radioterapia y cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes a escala mundial, representa el 15-20% de todas las neoplasias y es una de las pocas que continúa mostrando una incidencia creciente. En Europa es la primera causa de muerte por cáncer entre varones y la tercera entre mujeres. La incidencia de las neoplasias pulmonares en Cataluña es de unos 90,8 casos anuales nuevos por cada 100.000 hombres y de 9,4 casos por cada 100.000 mujeres. Estos datos representan en total una mediana de 2.562 hombres y 563 mujeres diagnosticados de cáncer de pulmón cada año.

En el Hospital del Mar según los datos del Registro de Tumores (RTHMar) se objetiva una mediana anual de 152 casos nuevos diagnosticados y/o tratados en nuestro centro (157 el 2002, 148 el 2003, 162 el 2004, 145 el 2005, 146 el 2006 i 168 el 2007).

En cuanto a la mortalidad, el cáncer de pulmón es el causante del 19,6% de todas las muertes por cáncer en hombres en Cataluña (primera causa de muerte por cáncer). La tasa de mortalidad ha ido aumentando desde 1981 (hasta un 4% anual), pasando del 47,7 muertos por cada 100.000 habitantes, en el año 1983, hasta el 59,6 muertos en 1993, si bien al final de la década de los noventa se estabilizó, incluso sufrió un descenso, en relación con la disminución del tabaquismo. Desde el 2002, la tasa de mortalidad, ha continuado descendiendo en ambos sexos, aunque en el año 2005, se observó un ligero incremento respecto al año anterior: 45,6 muertos por cada 100.000 habitantes. Las tasas han sido mucho más bajas y estables en las mujeres, a pesar de que últimamente se ha observado un claro aumento de la mortalidad: el cáncer de pulmón ya representa la tercera causa de muerte por cáncer (6,4%), después del cáncer de mama y el colorectal. El cáncer de pulmón causa una mediana de 10,9 años potenciales de vida perdidos en pacientes de 1-70 años (Cataluña, 2005).

El pronóstico del cáncer de pulmón sigue siendo pobre, con unos datos de supervivencia global relativa a los 5 años en torno al 15%. En el Hospital del Mar, según los datos del RTHMar correspondientes al período 1996-2004, la supervivencia global a los cinco años fue del 8,2%, con la siguiente distribución por estadios; estadio

I, 28,8%; estadio II, 24,6%; estadio III, 8,5%; estadio IV, 1,2%. La media de la supervivencia global fue de 18,6 meses (con una mediana de 7 meses).

Se ha sugerido que el cáncer de pulmón se deriva de una célula madre pluripotencial que es capaz de expresar diferentes fenotipos. Así, con frecuencia pueden coexistir dos o más patrones histológicos. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen cuatro tipos celulares principales: carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado de célula grande y carcinoma indiferenciado de célula pequeña. Debido a que el carcinoma de célula pequeña presenta un comportamiento y un manejo terapéutico diferente, los otros tres tipos se agrupan bajo la denominación común de carcinoma de pulmón no-célula pequeña (CPNCP) y representan aproximadamente el 80% de todos los cánceres de pulmón. Por ello, a continuación se desarrolla en primer lugar el papel que la radioterapia tiene en el tratamiento del CPNCP, y en último término el papel que juega en el CSCP.

1.1.1 Cáncer de pulmón no-célula pequeña.

Hay tres escenarios principales en los que la radioterapia participa en el tratamiento radical de la neoplasia de pulmón no-célula pequeña;

-como tratamiento exclusivo

-como terapia adyuvante tras la resección quirúrgica

-en combinación con la quimioterapia, en los llamados estadios localmente avanzados de la enfermedad.

a) Radioterapia como tratamiento exclusivo.

En las fases iniciales la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección, pero en aquellos pacientes con contraindicación médica o funcional, o que rechacen la intervención, la radioterapia constituye la alternativa al tratamiento quirúrgico.¹ A pesar de que no existen estudios aleatorizados que valoren la eficacia de la radioterapia frente a la observación, desde 1992, se han publicado más de una decena de estudios que incluyen más de 1.200 pacientes y que valoran la radioterapia en el carcinoma de

pulmón no célula pequeña, en estadios iniciales. Sin embargo, la mayoría de dichos estudios son retrospectivos. En los trabajos no aleatorizados se empleaban con mayor frecuencia esquemas de radioterapia convencional, aunque también se han estudiado esquemas hiperfraccionados no acelerados² e hipofraccionados.^{3, 4} Cinco estudios incluían entre 100 y 150 pacientes por estudio^{5, 6, 7, 8, 9} y la serie más larga (347 pacientes estadio I) fue la publicada por Gauden y cols¹⁰. Aunque en algunos estudios la dosis total y la dosis/fracción eran heterogéneas,^{5, 11, 12, 13} no había una gran variabilidad entre los distintos trabajos siendo la dosis total media de 60 Gy. Los volúmenes de tratamiento, si variaban de forma considerable, ya que algunos incluían sólo la enfermedad macroscópica y en otros se realizaba irradiación electiva ganglionar.

Como resumen de todos los trabajos, se objetivó que aproximadamente 15-20% de los pacientes (rango 6-30%) eran largos supervivientes, 25% fallecían por procesos intercurrentes, 20-30% por metástasis a distancia y 30% por fallo local exclusivo. Así la mayor parte de los pacientes morían por su neoplasia pulmonar, siendo el fracaso local la principal causa. Las dosis superiores a 65 Gy se han asociado a un aumento del control local respecto a dosis inferiores^{12, 13}.

b) Radioterapia como tratamiento adyuvante.

La irradiación postoperatoria (PORT) ha sido ampliamente administrada a los pacientes con CPNCP intervenidos con intención radical, con la intención de esterilizar aquellas zonas con más riesgo de enfermedad microscópica y así mejorar los resultados de control local y supervivencia. La recidiva loco-regional tras la resección quirúrgica ocurre en el 20-50% de los casos^{14, 15, 16}. La radioterapia adyuvante ha demostrado, en varios estudios aleatorizados, un aumento del control local^{16, 17, 18, 19}. La tabla I, muestra los estudios aleatorizados de radioterapia postoperatoria más importantes.

Autor	Objetivo	Población	RL % (obs /PORT)	SG % (obs / PORT)	Comentarios
Van Houte 1980 ¹⁹	A: observación B: 60 Gy, 2 Gy/día	202 pacientes estadios T1-3N0 A: 104 pacientes B: 98 pacientes	19/4 NS	43/24 a 5 años (p < 0,05)	Disminución de la supervivencia en T2 con radioterapia
Dautzenberg* 1999 ¹⁴	A: observación B: 60 Gy, 2-2,5 Gy/día	728 pacientes estadios: I:221, II:180, III:327 A: 373 pacientes B: 355 pacientes	34/28 NS	43/30 a 5 años (p < 0,02)	Efecto negativo de la radioterapia atribuido a las muertes intercurrentes a 5 años: A: 8 %, B:31%; p < 0,01
Debevec* 1996 ²⁰	A: observación B: 30 Gy, 2,5-3 Gy/día	74 pacientes pT1-3, pN1-2 A: 39 pacientes B: 35 pacientes	16/28 NS	28/33 a 4 años NS	Pocos pacientes. Dosis bajas de radioterapia.
Feng* 2000 ²¹	A: observación B: 60 Gy, 2Gy/día	317 pacientes Estadios: II:203, III: 93	33,2/12,7 (p < 0,01)	40/43 a 5 años NS	La radioterapia reduce la incidencia de recidiva loco-regional, pero no a distancia.
Lafitte* 1996 ²²	A: observación B: 45-60 Gy, 2 Gy/día	163 pacientes T2N0 A: 72 pacientes B: 60 pacientes	19/15 NS	52/35 a 5 años NS	No beneficio de la radioterapia
Stephens* 1996 ¹⁷	A: observación B: 40 Gy, 2,6 Gy/día	308 pacientes T1-2, N1-2 A: 154 pacientes B: 154 pacientes	18 / 29 NS	NS	No beneficio en N1. En N2 tendencia a disminuir recaída local con radioterapia.
Mayer 1997 ¹⁸	A: observación B: 50-56 Gy, 2 Gy/día	155 pacientes T1-3, N0-2 A: 72 pacientes B: 83 pacientes	17/5 (p < 0,01)	20/30 a 5 años NS	El único factor relacionado con supervivencia es p N0. Disminuye la recidiva en el muñón bronquial (p < 0,01).
Trodella 2002 ¹⁶	A: observación B: 50,4 Gy, 1,8 Gy/día	98 pacientes pT1-2 N0 A: 52 pacientes B: 46 pacientes	23/2 (p = 0,03)	58/67 a 5 años (p = 0,04)	Planificación con TC y corrección de heterogeneidades en pulmón.

Tabla I: Estudios aleatorizados de radioterapia postoperatoria en CPNCP reseca. * Estudios incluidos en el meta-análisis de 1998. PORT: radioterapia postoperatoria; RL: recidiva local; SG: supervivencia global, NS: diferencia no significativa.

Sin embargo, el entusiasmo inicial despertado por la PORT, sufrió un descenso tras el meta-análisis de 1998, en el que se reflejaba un efecto negativo de la radioterapia sobre la supervivencia, probablemente debido al aumento de la incidencia de muertes intercurrentes,²³ tal como puede observarse en la figura 1.

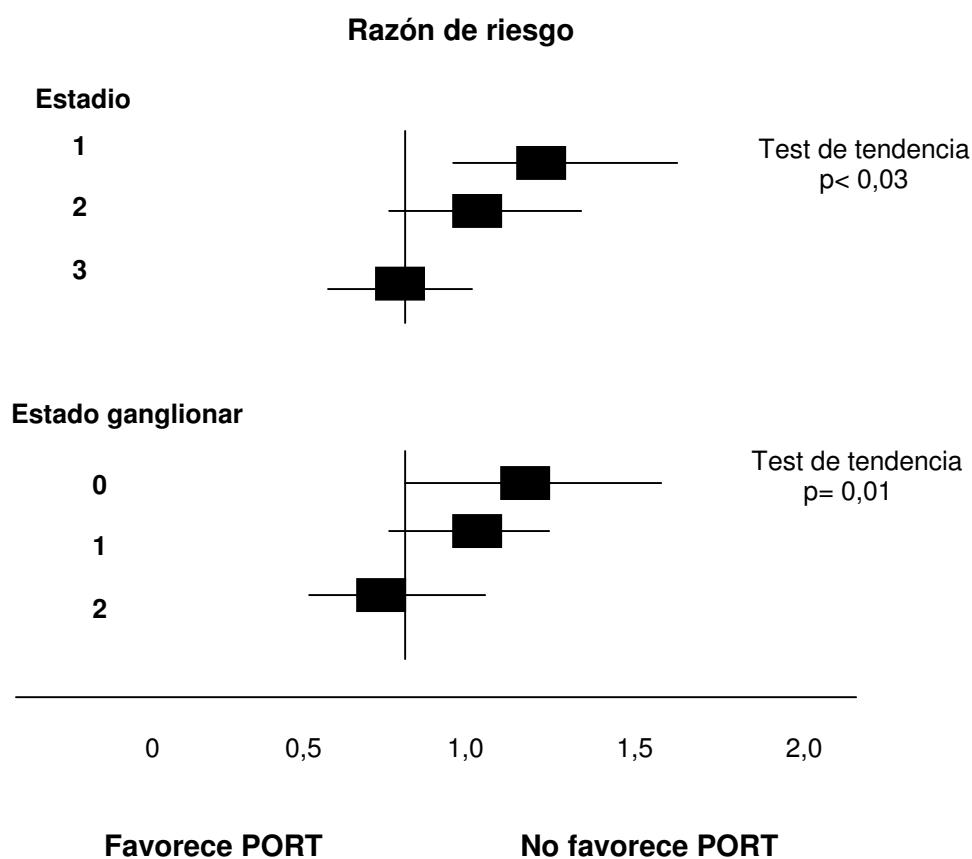


Figura 1: análisis de supervivencia por estadio y afectación ganglionar.

Así, tras analizar los datos de 2.128 pacientes de 9 estudios aleatorizados (publicados y no publicados), se observó una supervivencia a los 2 años de 48% para los pacientes irradiados y de 55 % para los tratados exclusivamente con cirugía. Este efecto se relacionaba inversamente con el estado ganglionar, con un descenso significativo de la supervivencia en N0-N1. Los resultados de los pacientes N2 favorecerían discretamente

a la PORT, aunque las diferencias no eran significativas. Los oncólogos radioterapeutas hemos sido muy críticos con estos resultados por varias razones^{24, 25};

a) Estadificación: tanto la estadificación inicial como el seguimiento empleados en muchos de los trabajos han sido subóptimos si los comparamos con la práctica actual. Además, los detalles de la resección quirúrgica y de la estadificación ganglionar no estaban a menudo claramente definidos, con lo que los grupos de estudio no siempre estaban correctamente balanceados.

b) Selección de pacientes: cuatro estudios contienen pacientes sin afectación ganglionar, lo que implica que, en el meta-análisis aproximadamente un 25% de todos los pacientes eran N0, mientras que los pacientes con afectación N2 no llegaban al 50%. Por tanto, el beneficio que podría esperarse por la PORT sería menor, al incluir un grupo numeroso de pacientes con un riesgo de fallo local muy bajo.

c) Tecnología y técnica de tratamiento: en 7 de los 9 trabajos el tratamiento se realizó con unidades de cobaltoterapia, que se ha demostrado produce unos resultados inferiores al tratamiento con acelerador lineal. En la mayoría de los estudios citados se empleaban; campos laterales, lo que aumenta el volumen de pulmón expuesto a la radiación y protecciones posteriores para la médula espinal, lo que reducía las dosis administradas a los ganglios mediastínicos.

d) Dosis y fraccionamiento: las dosis nominales empleadas en la mayoría de ensayos serían actualmente consideradas inapropiadas. En cinco trabajos se administraba una dosis total de 60 Gy y en dos se empleaba además una dosis/fracción elevada (2,6-3,0 Gy) que se relaciona con un aumento de la toxicidad tardía pulmonar. La editorial que se publicó con el meta-análisis mostraba que el riesgo de muerte intercurrente en los trabajos incluidos, estaba directamente relacionada con la dosis biológica efectiva²⁴. Además el ensayo LCSG 773 demostró que 50 Gy eran suficientes para aumentar el control local²⁶.

En el 2004, se añadieron los datos del ensayo Italy 2002¹⁶ y se actualizó el meta-análisis. La incorporación de este ensayo elevó el número total de pacientes a 2.232 provenientes de diez estudios controlados aleatorizados. Los resultados del ensayo dentro del meta-análisis son menos extremos que cuando el ensayo se publicó

originalmente. El valor p publicado de la supervivencia global a los 5 años fue de significación limítrofe ($p= 0,04$), pero el re-análisis e inclusión en el meta-análisis, motivó que las diferencias de supervivencia global a los 5 años entre pacientes irradiados y no irradiados dejaran de tener significación estadística ($p= 0,21$); atribuible al seguimiento prolongado y a que la verificación identificó anomalías en el conjunto de los datos originales publicados, que posteriormente fueron rectificadas.

Como conclusión, los resultados finales de la actualización publicada en el 2005²⁷, muestran un efecto adverso significativo de la radioterapia postoperatoria sobre la supervivencia ($p< 0,02$), con un cociente de riesgo de 1,18 (95% de IC: 1,07 a 1,31) o un aumento relativo de 18% del riesgo de muerte. Esto equivale a un perjuicio absoluto de un 6% a los dos años (95% de IC: 2% a 9%) lo que reduce la supervivencia general de 58% a 52%.

Los trabajos publicados que sugieren un beneficio en supervivencia de la PORT administrada con técnicas modernas se limitan a la experiencia particular de dos centros con series relativamente largas de pacientes, el estudio de la Clínica Mayo²⁸ y el de la Universidad de Pensilvania²⁹. A pesar de no ser trabajos aleatorizados, ambos muestran una mejora en el control local y en la supervivencia. El grupo de la clínica Mayo, identifica distintos grupos de riesgo en función del número y localización de la afectación ganglionar, así sugieren que pacientes N1 con factores de riesgo de recidiva local podrían también beneficiarse de la PORT. En el trabajo de la Universidad de Pensilvania en el que aproximadamente 200 pacientes con estadios II y III reciben PORT, se observó que el riesgo de muerte por enfermedad intercurrente en pacientes que reciben una dosis total inferior a 54 Gy es sólo un 2%.

Recientemente Lally y cols³⁰ examinaron de forma retrospectiva los datos de 7.465 pacientes procedentes del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), 47% recibían PORT; tras un seguimiento medio de 3,5 años observaron unos resultados similares al meta-análisis para los pacientes con afectación N0-N1, pero lo más interesante es que a diferencia del meta-análisis objetivaron un beneficio significativo en supervivencia en los N2.

Así, en la actualidad, el empleo de la PORT sigue siendo controvertido, ya que por un lado, como se ha mencionado, los datos más recientes provienen de estudios retrospectivos y por otra parte, a pesar de los resultados negativos obtenidos en los primeros trabajos: INT0115-ECOG 3590³¹, ALPI³², BLT³³, la publicación de otros estudios aleatorizados con resultados positivos: IALT^{34, 35}, Kato y cols³⁶, JRB10³⁷, GALCB9633^{38, 39}, ANITA⁴⁰ y los datos de los meta-análisis basados en los datos individuales de los pacientes publicados en 1995⁴¹, 2005⁴² y 2006⁴³ en los que se demostraba un beneficio significativo de la quimioterapia adyuvante, a partir del estadio IB, ésta se ha convertido en el tratamiento estándar, por lo que es necesario definir la mejor estrategia para combinar ambos tratamientos de forma postoperatoria.

c) Radioterapia combinada con quimioterapia.

La tercera manera de participación de la radioterapia en el tratamiento radical del cáncer de pulmón, y también la más frecuente, consiste en su administración combinada con la quimioterapia en los estadios de enfermedad localmente avanzada (IIIA-IIIB), lo que supone un 35-40% de los casos en el momento del diagnóstico⁴⁴.

En la década de los 80 la radioterapia exclusiva era el tratamiento estándar del CPNCP estadio III irresecable⁴⁵. Los resultados del estudio de la RTOG 7301,⁴⁶ en el que 551 pacientes fueron aleatorizados a 40 Gy en *split course* (administrando la radioterapia con unos días de descanso en medio) o 40 Gy, 50 Gy o 60 Gy administrados de forma continuada (en los 4 grupos a 2 Gy/fracción, 5 días/semana), establecieron la dosis de 60 Gy realizada de forma continuada como el régimen estándar de irradiación en el CPNCP, basándose en los mejores resultados tras tres años de seguimiento del grupo de 60 Gy (36% de fallo local comparado con 63% para los grupos de 40 Gy). Sin embargo, estos resultados no se mantenían a los 5 años, así, el control local (70% de recidivas locales) y la supervivencia (7%) eran idénticas en los grupos de 60 y 40 Gy. Posteriormente surgieron los estudios que investigaban la asociación de la quimioterapia y la radioterapia. El primer trabajo, que demostró un beneficio en supervivencia al añadir quimioterapia a la radioterapia fue el publicado por Dillman y cols (CALGB 8433)⁴⁷. Posteriormente se publicaron los resultados a 7 años donde persistía el aumento de la supervivencia⁴⁸. La tabla II, refleja algunos de los estudios

más importantes realizados para evaluar la combinación secuencial de ambos tratamientos.

Autor	Objetivo	Población	Resultados
Dillman, ^{47,48} GALGB 8433 1990,1996	Beneficio QT neoadyuvante A: RT 60 Gy, 2 Gy/día B: PV - 60 Gy	1984-1987 180 pacientes IIIA/IIIB 155 elegibles A 77 pacientes B 78 pacientes 1:1 aleatorización	SG a 7 años A 6% B 13% (p= 0,01) SM, meses A 9,6 B 13,6
Sause, ^{49, 50} EORTC 88-08 1995,2000	Beneficio QT neoadyuvante vs RT ó HFR-RT sólo A: RT 60 Gy, 2 Gy/día B: PV - RT 60 Gy, 2Gy/día C: RT 69,6 Gy; 1,2 Gy/fracción; 2 fracciones/día	1989-1992 490 pacientes; 26 II, 206 IIIA, 226 IIIB 458 elegibles A: 152 pacientes B: 152 pacientes C: 154 pacientes 1:1:1 aleatorización	SG a 2 y 5 años A 21% y 5% B 32 % y 8% (p= 0,04) C 24% y 6% SM, meses A 11,4 B 13,8 C 12,3
Le Chevalier ^{51, 52} 1992	Beneficio de la QT neoadyuvante A: RT 65 Gy, 2,5 Gy/día B: VCPC - RT 65 Gy, 2,5 Gy/día	1984-1987 353 pacientes; IIIA/IIIB A 177 pacientes B 176 pacientes 1:1 aleatorización	SG a 2 años A 14% B 21% (p= 0,02) SM meses A 10 B 12

Tabla II: Estudios fase III de quimioterapia y radioterapia secuencial. QT: quimioterapia; RT: radioterapia; P: cisplatino; V: vinblastina; VCPC: vindesina, lomustina, cisplatino, ciclofosfamida; SG: supervivencia global; SM: supervivencia media.

Siguiendo en la línea que investigaba la combinación de radioterapia y quimioterapia, se empezaron a utilizar drogas citotóxicas con capacidad para actuar como radiosensibilizadores⁵³. Así, el reconocimiento de la acción radiosensibilizadora del cisplatino, permitió la realización de trabajos, administrando cisplatino a bajas dosis, de

forma concomitante con la irradiación. El estudio realizado por Trovo y cols⁵⁴, no demostró beneficio con este esquema de tratamiento. Sin embargo Schaake-Koning y cols⁵⁵, si encontraron un aumento significativo de la supervivencia cuando el cisplatino a bajas dosis (6 mg/m²) se administraba a diario en combinación con la radioterapia. El mismo agente administrado semanalmente (30 mg/m²) mejoraba la supervivencia pero sin alcanzar la significación estadística. Dos trabajos consecutivos, publicados por Jeremic y cols^{56, 57} empleando carboplatino-etopósido como radiosensibilizadores asociados a radioterapia hiperfraccionada no acelerada, mostraban también un beneficio a largo plazo del tratamiento combinado. La tabla III, resume los trabajos realizados para evaluar la administración de quimioterapia y radioterapia concomitante.

Autor	Objetivo	Población	Resultados
Trovo ⁵⁴ , 1992	Beneficio de la QT A: RT 45 Gy/ 15 fracc B: Cisplatino diario + RT 45 Gy	173 pacientes IIIA irresecable/ IIIB 169 elegibles A 88 pacientes B 85 pacientes	SG a 2 años A 20% B 17% SM meses A 10,3 B 10,0
Schaake-Koning ⁵⁵ , EORTC 08844, 1994	Beneficio QT A: RT 55 Gy, 2,5-3 Gy/día, split course 2 semanas tras 30 Gy B: RT +cisplatino diario C: RT+ cisplatino semanal	331 pacientes, 63 I/II inoperables, 268 IIIA/IIIB irresecables 307 elegibles A 114 pacientes B 107 pacientes C 110 pacientes	SG a 2 años A 13% B 26% (p< 0,09) C 19%
Jeremic ⁵⁶ , 1995	Beneficio QT e HFR A: HFR 64,8 Gy, 1,2 Gy/fr, 2 fr/día B: HFR + carboplatino- etopósido semanal C: HFR + carboplatino- etopósido semanal:1, 3, 5	1988-1989 169 pacientes IIIA irresecable/ IIIB A 61 pacientes B 52 pacientes C 56 pacientes	SG a 2 y 5 años A: 25% y 4,9% B: 35 y 21% (p< 0,02) C: 27 y 16% SM meses A 8 B 18 C 13
Jeremic ⁵⁷ , 1996	Beneficio QT e HFR A: HFR 69,6 Gy, 1,2 Gy/fr, 2 fr/día B: HFR+ carboplatino- etopósido diario	1990-1991 131 pacientes IIIA irresecables/ IIIB A 66 pacientes B 65 pacientes	SG a 4 años A 9,1 % B 23,0 % (p= 0,02) SM meses 14 22

Tabla III: Estudios fase III de quimioterapia y radioterapia concomitante. QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HFR: radioterapia hiperfraccionada; SG: supervivencia global; SM: supervivencia media.

Recientemente, como recoge la tabla IV, se han publicado también dos meta-análisis basados en datos de la literatura que valoran el papel del tratamiento concomitante frente a la irradiación exclusiva. El realizado por Rakovitch y cols⁵⁸ revisa 10 estudios: en 9 trabajos se emplea un esquema de quimioterapia basada en platino y un estudio emplea un esquema con vindesina. El análisis realizado por Rowell y cols⁵⁹ se basa en 11 trabajos que emplean regímenes con platino. Como ambos, realizan una revisión de datos publicados, no se analizó el tiempo para la aparición de eventos, si no que tienen como objetivo principal la mortalidad, calculada como el número de eventos recogidos en las publicaciones o estimados a partir de las gráficas publicadas, lo que constituye un método menos fiable que el análisis de los datos individuales de los pacientes. Como se refleja en la tabla, el riesgo relativo de muerte (95% IC) a 2 años era respectivamente 0,92 (0,88 a 0,97) y 0,93 (0,87 a 0,99).

Autor	Período de publicación de los estudios incluidos	Resultados:	
		Número de estudios (número de pacientes)	
		Razón de riesgo de muerte (95% IC)	
		QT	QT basada en platino
Rakovitch ⁵⁸ , 2004	1988-1999	10 estudios (1802 pacientes) 0,92 (0,88-0,97)*	9 estudios (1596 pacientes) No disponible
Rowell ⁵⁹ , 2004	1988-2004 (1 estudio con hidroxurea en 1974)	13 estudios (2214 pacientes) 0,93 (0,88-0,98)*	11 estudios (1945 pacientes) 0,93 (0,87-0,99)*
Auperin ⁶⁰ , 2006	1992-2004		9 estudios (1764 pacientes) 0,89 (0,81-0,98)*

Tabla IV: Meta-análisis que estudian la quimio y radioterapia concomitante en pacientes con CPNCP localmente avanzado. * Riesgo relativo de muerte a 2 años.

El tercer trabajo analiza, los datos individuales de los pacientes, siendo el objetivo principal de dicho análisis la supervivencia global evaluada desde el momento de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. El análisis demostró un beneficio absoluto de la quimioterapia y la radioterapia concomitante del 4% a los 2 años y de 2,2% a los 5 años, aumentando la supervivencia a 2 y 5 años del 21,4% a 25,4% y del 6% a 8,2% respectivamente. Se disponían de los datos sobre la recurrencias (loco-regional y a distancia) en 1.072 pacientes (61%). El tratamiento concomitante mejoraba de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad (Razón de riesgo 0,84, 95% IC: 0,74 a 0,96; $p < 0,09$). El efecto de la radio-quimioterapia concurrente en la supervivencia no difería de forma significativa según el esquema de quimioterapia (diaria frente semanal, frente otros esquemas, $p = 0,87$), ni según el tipo de radioterapia (normo frente bifraccionada, $p = 0,22$; continua frente *split-course*, $p = 0,53$), ni con la dosis total de irradiación, ($p = 0,15$)⁶⁰.

En la última década se han realizado varios estudios que comparan directamente la administración de la quimioterapia y radioterapia concomitante frente a su administración secuencial, así mientras la primera tendría como objetivo mejorar los resultados a través de la mejora en el control local, la segunda trata de lograrlo disminuyendo la enfermedad a distancia. El primer trabajo fue publicado en 1999; 320 pacientes afectos de un CPNCP estadio III irresecable, eran aleatorizados a recibir quimioterapia según esquema MVP (mitomicina, 8 mg/m² días 1 y 29; vindesina, 3 mg/m² días 1, 8, 29 y 26; cisplatino 80 mg/m² días 1 y 29) concomitante con radioterapia administrada en *split course* (28 Gy + 28 Gy, con un descanso de 10 días entre ellos) y en el otro grupo tras recibir dos ciclos del mismo esquema de quimioterapia realizaba la irradiación hasta la misma dosis total (56 Gy, 5 fracc/semana). El tratamiento concurrente conseguía un aumento significativo de la supervivencia media ($p = 0,03$). A los 5 años la supervivencia global era 15,8% y 8,9 % a favor del grupo de quimio-radioterapia concomitante. La esofagitis y la mielosupresión eran más frecuentes con el esquema concurrente⁶¹.

Uno de los trabajos más relevantes, es el fase III, realizado por Curran y cols⁶²; más de 600 pacientes eran aleatorizados en tres grupos, en el primero recibían cisplatino (100 mg/ m², días 1 y 29) y vinblastina (5 mg/m²/ semanal, durante 5 semanas) seguida de

radioterapia (63 Gy, 1,8 Gy/día durante 25 días y 2 Gy/día durante 9 días). En los otros dos grupos se realizaba tratamiento concomitante, así uno consistía en administrar cisplatino (100 mg/m², días 1 y 29) y vinblastina (5 mg/m²/semanal, durante 5 semanas) añadido a la irradiación empleando el mismo esquema del grupo secuencial y en el tercer grupo se administraba cisplatino (50 mg/m², días 1, 8, 29 y 36) y etopósido oral (50 mg, 2 veces/día durante 10 semanas) asociado a radioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy, 1,2 Gy/fr, 2 fr/día). La supervivencia media de la quimio-radioterapia concomitante con la dosis estándar de irradiación fue de 17,0 meses frente a los 14,6 del grupo con tratamiento secuencial. Los efectos secundarios agudos grado III-IV no hematológicos fueron superiores con el tratamiento concomitante respecto al secuencial, pero la toxicidad esofágica tardía era similar. El esquema de radioterapia hiperfraccionada mejoraba el control local pero a expensas de una mayor toxicidad y no lograba aumentar la supervivencia global.

En el año 2004, Zatloukal y cols⁶³, publicaron los resultados de 102 pacientes afectos de CPNCP estadio IIIA-IIIB, en los que comparaba la administración concomitante y secuencial del mismo esquema de quimio y radioterapia. La quimioterapia empleada era cisplatino (80 mg/m², día 1) y vinorelbina (25 mg/m², días 1, 8 y 15). La dosis de vinorelbina se reducía a 12,5 mg/m² durante el segundo y tercer ciclo de los cuatro previstos. Observaron una diferencia estadísticamente significativa de la supervivencia a favor del grupo con tratamiento concurrente (p= 0,02, Razón de riesgo 0,61, 95% IC: 0,39 a 0,93). La supervivencia en el grupo de quimio-radioterapia concomitante era 69,2% al año, 34,2% a 2 años y 18,6% a 3 años; mayores que en el grupo de tratamiento secuencial (53,0%, 14,3% y 9,5%, respectivamente). En noventa y nueve pacientes fue posible evaluar los efectos secundarios, así tanto la toxicidad hematológica como no-hematológica grado III-IV fueron más frecuentes con el tratamiento concurrente, siendo estadísticamente significativa la presencia de leucopenia (p< 0,09) y las náuseas y vómitos (p= 0,04). La esofagitis no alcanzó la significación estadística (p= 0,07). No se observaron muertes relacionadas con el tratamiento. En este trabajo había unas diferencias significativas en el número de pacientes que completaron los cuatro ciclos de quimioterapia en un grupo y otro de tratamiento (83% en el de quimio-radioterapia concomitante frente a 58% en el de

tratamiento secuencial; $p < 0,07$, 0-3 ciclos frente a 4), así como en el número de pacientes irradiados (94% frente 64%, $p < 0,02$), debido fundamentalmente a la progresión de la enfermedad tras el tratamiento de inducción. Los resultados de estos trabajos, se reflejan en la tabla V.

Autor	Objetivo	Población	Resultados
Furuse ⁶¹ , 1999	Beneficio QT+RT A: MVP - RT 56 Gy, 2Gy/día B: MVP + RT 56 Gy, 2 Gy/día. 10 días <i>split</i> <i>course</i> después de 28 Gy	320 pacientes IIIA irresecable/IIIB 314 elegibles A 158 pacientes B 156 pacientes	SG a 2 años A 27,4 % B 34,6 % SM, meses A 13,3 B 16,5 $p = 0,03$
Curran, RTOG 9410 ⁶² , 2003	Beneficio de QT+RT A: PV -RT (63 Gy) B: PV + RT (63 Gy) C: PE + HFR (69,6 Gy, 1,2 Gy/fr, 2 fr/día)	610 pacientes II/III irresecables 595 elegibles	SG a 4 años A 12% B 21% $p = 0,04$ C 17% SM, meses A 14,6 B 17 $p = 0,03$ C 15,2
Zatloukal ⁶³ , 2004	Beneficio de QT+RT A: PVn + RT (60 Gy) B: PVn- RT (60 Gy)	102 elegibles A 52 B 50	SG a 3 años A 18,6% B 9,5% $p = 0,02$ SM, meses A 16,6 B 12,9

Tabla V: Estudios que comparan QT y RT concomitante (QT+RT) frente QT y RT secuencial (QT-RT). QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HFR: hiperfraccionada; MVP: mitomicina, vindesina, platino; P: cisplatino; E: etopósido; V:vinblastina; Vn: vinorelbina.

Teniendo en cuenta lo expuesto previamente, el tratamiento concomitante ofrece una mejoría en la supervivencia respecto a su administración secuencial, constituyendo la terapéutica estándar en el CPNCP localmente avanzado, aunque a expensas de un aumento de los efectos secundarios, como muestra la tabla VI.

Estudio	Supervivencia media (meses)		Supervivencia Global (%) (años)		Toxicidad Esofágica % (grado III-IV)	
	Secuencial	Concomitante	Secuencial	Concomitante	Secuencial	Concomitante
Furuse ⁶¹	13,3	16,5	9	16 (5)	1	2,5
RTOG ⁶²	14,6	17,1	12	21 (4)	4	25
GLOT ⁶⁴	13,9	15,6	23	35 (2)	0	26
Zatloukal ⁶³	12,9	16,6	9,5	18,6 (3)	4	18
LAMP ⁶⁵	13,8	17,4	31	33 (2)	4	28

Tabla VI: Estudios fase II-III de comparación de radioquimioterapia concomitante y secuencial.

Otro problema atribuido al tratamiento concurrente exclusivo, es que las dosis radiosensibilizantes de quimioterapia pueden no ser suficientes para controlar la enfermedad micrometastásica, origen de la recaída en más de 2/3 de los pacientes. En este sentido se han realizado estudios fase II que exploran las diferentes opciones, como el trabajo ya mencionado, de Choy y cols⁶⁵, cuyo diseño no permitía una comparación directa entre los grupos, pues emplea una base de datos histórica. Uno de los trabajos más conocidos, fue el realizado por el grupo CALGB. El estudio fase II aleatorizado 9431, en el que se comparaban tres combinaciones diferentes de cisplatino (80 mg/m²), asociado a un fármaco de nueva generación (vinorelbina 25 mg/m² o gemcitabina 1.250mg/m² o paclitaxel 225 mg/m²), administrando dos ciclos de dosis plenas, seguidos de dos ciclos con reducción de la dosis (cisplatino 64 mg/m²,

vinorelbina 15 mg/m² o gemcitabina 600 mg/m² o paclitaxel 135 mg/m²) concurrente con la radioterapia. La neutropenia grado III-IV fue similar en los tres grupos durante la inducción (aproximadamente el 50% de los pacientes) pero menor en el grupo que recibió vinorelbina durante el tratamiento concomitante (51% cisplatino-gemcitabina, 53% cisplatino-paclitaxel y 27% cisplatino-vinorelbina). La toxicidad no hematológica más frecuente en los tres grupos fue la esofagitis, siendo de grado IV en el 17% de los pacientes que recibieron gemcitabina frente al 4% con paclitaxel o al 12% con vinorelbina. La tasa de respuestas fue similar en los tres esquemas, así como la supervivencia, con una mediana de 17 meses para todos los pacientes. El estudio no estaba diseñado para una comparación formal entre los tres grupos, por lo que los autores concluyeron que las tres combinaciones eran activas y factibles. Sin embargo la alta tasa de esofagitis (el 35% de grado III y 17% grado IV) hizo replantearse la dosis de gemcitabina en el tratamiento concurrente⁶⁶. Más recientemente, el mismo grupo ha presentado los resultados del estudio 39801⁶⁷. Se trata de un ensayo fase III en el que se compara el tratamiento de inducción con dos ciclos de paclitaxel-carboplatino seguido de tratamiento concurrente frente a tratamiento concurrente exclusivo. Si bien, existe una ventaja de 2 meses en la mediana de supervivencia con el tratamiento de inducción, no es estadísticamente significativa y tampoco existe diferencia en la supervivencia libre de progresión. Además, los valores de la supervivencia media en ambos brazos son inferiores a otros estudios de la literatura, sin una explicación clara por parte de los autores.

La otra estrategia estudiada en varios estudios fase II, muchos de ellos realizados por el grupo SWOG (Southwest Oncology Group), es realizar quimioterapia de consolidación tras el tratamiento concomitante. Así, en el ensayo 9019, incluyeron 50 pacientes con estadio patológico IIIB que recibieron cisplatino (50 mg/m²) asociado a etopósido (50 mg/m²) junto con radioterapia hasta una dosis total de 60 Gy. Una vez completado el tratamiento, recibían dos ciclos más del mismo esquema. La mediana de supervivencia fue de 15 meses y la supervivencia a 5 años del 15%. En cuanto a la toxicidad, se objetivaron un 32% de neutropenia grado IV y 20% de esofagitis grado III-IV. Un año después publicaron los resultados de otro ensayo fase II (9504) con el mismo diseño, excepto que la consolidación se realizaba con tres ciclos de docetaxel a

dosis de 75 mg/m². Los resultados obtenidos en los 83 pacientes incluidos fueron similares en cuanto a toxicidad durante la concurrencia, si bien hubo una tasa mayor de neutropenia grado IV durante la consolidación (57% de pacientes). La tasa de respuestas fue del 67% y la mediana de supervivencia, 26 meses, con el 37% de pacientes vivos a los tres años⁶⁸. Actualmente, están en marcha estudios fase III para tratar de validar estos prometedores resultados. Así, Hanna y cols recientemente han publicado los resultados de un ensayo fase III cuyo objetivo era analizar si el empleo de docetaxel en consolidación tras el tratamiento concurrente era el responsable de esa mejoría en la supervivencia sugerida por los trabajos del grupo SWOG, tras aleatorizar 147 pacientes, los autores concluyeron que la administración de docetaxel en consolidación produce un aumento de los efectos secundarios y no mejora la supervivencia⁶⁹.

Por último y para tratar de mejorar los resultados obtenidos con el tratamiento bimodal, en la última década, se han realizado varios estudios fase II y III para valorar el papel de la cirugía tras los esquemas de quimio-radioterapia. Hasta la fecha no se ha demostrado un beneficio significativo en supervivencia global al añadir la cirugía^{70, 71, 72, 73, 74}. En el análisis por subgrupos del trabajo de la EORTC 09841, en pacientes con estadio IIIA(N2) irresecables, no se encontraron tampoco diferencias de supervivencia cuando se compararon los pacientes a los que se les realizó lobectomía / bilobectomía con un grupo de pacientes que recibieron quimio-radioterapia con similares características (p= 0,12), ni cuando se compararon los pacientes con disminución del estadio con un grupo similar tratado con quimio-radioterapia (p= 0,16). Para los pacientes con disminución del estadio en el momento de la cirugía, la supervivencia media fue de 25 meses (grupo similar de quimio-radioterapia, 18 meses); para los pacientes sin reducción del estadio en la cirugía la supervivencia media fue de 15 meses (grupo similar de quimio y radioterapia, 24 meses)⁷⁵.

Posiblemente, los resultados del meta-análisis recientemente iniciado por Burdett y cols empleando los datos individuales de los pacientes, ayudarán a esclarecer las cuestiones pendientes y establecer la combinación óptima del tratamiento⁷⁶.

1.1.2 Cáncer de pulmón de célula pequeña.

El carcinoma de célula pequeña (CPCP) se caracteriza por un corto tiempo de doblamiento y un rápido crecimiento, con una clara tendencia a producir metástasis a distancia de forma precoz. Este aspecto de su historia natural unido a la mayor sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia han influido de manera clara en su manejo terapéutico.

La administración de quimioterapia exclusiva obtiene un pobre control local, con un 75-90% de fallos locales. Aunque existen diferentes esquemas con actividad sobre el CPCP, la combinación de platino y etopósido (PE) y la de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV) se han convertido en los regímenes estándar en el estadio limitado de la enfermedad⁷⁷. Actualmente y teniendo en cuenta, como a continuación se expondrá que la radioterapia juega un papel importante en el tratamiento, el esquema quimioterápico más empleado es el de PE por su mejor perfil a la hora de administrarse combinado con la radiación torácica⁷⁸.

Los primeros trabajos realizados para evaluar el papel de la radioterapia, demostraban que el riesgo de recidiva local disminuía a un 30-60%, aunque en estos estudios individuales esto no se traducía en un aumento de la supervivencia^{79, 80, 81}. Sin embargo, en 1992, dos meta-análisis confirmaron el valor de la radioterapia en la reducción de la recidiva local y en la mejoría de la supervivencia en el CPCP. Pignon y cols⁸² recogieron datos de 2.140 pacientes de 13 estudios aleatorizados que comparaban la quimioterapia frente a la quimio y radioterapia. El riesgo relativo (RR) de muerte en el grupo que recibía quimio y radioterapia comparado con el de quimioterapia exclusiva era 0,86% (95% CI: 0,78 a 0,94; $p < 0,01$), lo que correspondía a una reducción del 14% en la mortalidad y a un beneficio absoluto en la supervivencia global de $5,4\% \pm 1,4\%$ a los tres años. Se observaba una tendencia hacia un mayor descenso de la mortalidad en los pacientes más jóvenes. El trabajo de Warde y Payne⁸³ basado en los resultados de 11 trabajos, mostraba un beneficio absoluto en la supervivencia global para la radioterapia (odds ratio para la supervivencia a 2 años de 1,53; 95% CI: 1,30 a 1,76; $p < 0,01$). La diferencia absoluta en la supervivencia a 2

años era 5,4%. Además, analizaron el efecto de la radioterapia en el control local y los efectos secundarios del tratamiento. El control local (datos disponibles en 9 de 11 estudios) mejoraba en un 25,3% con la adicción de la radiación (odds ratio para el efecto del tratamiento en el control local de 3,02; 95% CI: 2,80 a 3,24; $p < 0,01$), mientras que la diferencia en el riesgo de muerte relacionada con el tratamiento era 1,2% (95% CI: -0,6% a -3,0%). Los resultados de estos dos meta-análisis confirmaron de manera sólida el papel de la radioterapia, pero quedaban algunas cuestiones por resolver sobre la manera más óptima de combinar ambos tratamientos.

Una de ellas, sería definir la dosis y el número de fracciones de radioterapia óptimos. Tradicionalmente, debido a su mayor radiosensibilidad, en el tratamiento del CPCP se administraban dosis moderadas de radiación (45-50 Gy) en sesiones diarias de 1,8-2 Gy. Sin embargo, aunque las respuestas eran elevadas, la duración del control local era corta. Roof y cols⁸⁴ revisaron de forma retrospectiva los datos de Hospital General de Massachussets, sugiriendo que un manejo más agresivo podría mejorar los resultados. Una de las estrategias estudiadas para intensificar la dosis de radioterapia es el empleo de esquemas de radioterapia hiperfraccionada (administrada más de una vez al día) o acelerada (acortando la duración total del tratamiento) o ambas. El empleo de dosis bajas por fracción reduce la toxicidad tardía provocada por el tratamiento. La ventaja de la radioterapia acelerada es evitar el efecto indeseable de la rápida repoblación tumoral que ocurre en el CPCP. Las principales desventajas de este tipo de esquemas es el incremento de los efectos secundarios agudos, principalmente la esofagitis radioinducida.

La tabla VII resume los estudios fase III que evalúan la radioterapia hiperfraccionada en CPCP, estadio limitado. En 1999 Turrisi y cols⁸⁵ publican el estudio que supuso un punto de referencia en el tratamiento del CPCP, aleatorizaron 471 pacientes a recibir 45 Gy en 5 semanas (1,8 Gy cada día en 25 sesiones) frente a 45 Gy en 3 semanas (1,5 Gy dos veces al día en 30 fracciones) comenzando con el primero de los cuatro ciclos de PE. La supervivencia a 5 años era del 26% con el esquema hiperfraccionado y 16% con el tratamiento convencional ($p = 0,04$). Había además, una disminución del fallo local en el grupo hiperfraccionado (36% vs 52%, $p = 0,06$). La mayor toxicidad observada era la esofagitis aguda grado III, que era mayor en el grupo de radioterapia

hiperfraccionada (27% vs 11%, $p < 0,01$), la neumonitis fue similar en ambos grupos (aproximadamente un 6%, grado III). El NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)⁸⁶ comparó también el fraccionamiento convencional con el bifraccionado, pero el diseño del estudio fue diferente, los investigadores retrasaron el inicio de la radioterapia hasta el cuarto ciclo y administraron la radioterapia bifraccionada con una pausa en medio del tratamiento (48 Gy en 32 fracciones con 2,5 semanas de descanso tras los primeros 24 Gy frente a 50,4 Gy en 28 fracciones en el grupo control). El hecho de que el tiempo total para completar el tratamiento fuese prácticamente idéntico en ambos grupos (38 días) hacía que se eliminasen las potenciales ventajas del esquema hiperfraccionado, es decir durante la pausa se facilitarían la repoblación tumoral y además el retraso en el inicio de la radioterapia permitiría el desarrollo de los clones celulares resistentes a la quimioterapia y como consecuencia podría justificar la ausencia de diferencias en la supervivencia.

Autor	n	QT	Radioterapia (dosis total, dosis/fraccion, tiempo)	SG a 5 años (%)	Esofagitis grado 3-4(%)
Jeremic ⁸⁷	103	CE	54 Gy, 1,5 Gy BD, sem 1-4	30,0	15
			54 Gy, 1,5 Gy BD, sem 6-9	15,0	13
Takada ⁸⁸	228	PE	45 Gy, 1,5 Gy BD, sem 1-3	23,7	9
			45 Gy, 1,5 Gy BD, después de sem 10	18,3	4
Turrisi ⁸⁵	417	PE	45 Gy, 1,5 Gy BD, sem 1-3	26,0	32
			45 Gy, 1,8 Gy OD, sem 1-5	16,0	16
Schild ⁸⁶	261	PE	48 Gy, 1,5 Gy BD, sem 13-14 y 17-18	22,0	12,3
			50,4 Gy, 1,8 Gy OD, sem 13-18	21,0	5,3

Tabla VII: Estudios fase III de radioterapia hiperfraccionada. BD: dos veces/día; OD: una vez/día; QT: quimioterapia; C: carboplatino; E: etopósido; P: cisplatino; SG: supervivencia global

A pesar de la mejoría observada en la supervivencia, la adopción del esquema propuesto por Turrisi como tratamiento estándar no es todavía una realidad, quizás por

las dificultades para administrar dos sesiones en el mismo día (infraestructura, transporte, estado general del paciente, etc) y por la mayor toxicidad esofágica observada con este régimen. Movsas y cols⁸⁹ referían que menos del 10% de los pacientes con CPCP estadio limitado eran tratados de esta manera, mientras que más del 80% se trataban de forma convencional, es decir recibían la radiación en una sola dosis diaria (OD) durante 1998-1999. A pesar de que los resultados del Intergroup se publicaron en 1999, se estima que en Estados Unidos, en la actualidad sólo un 25% de los centros trata a sus pacientes con CPCP con radioterapia hiperfraccionada.

Otra alternativa para incrementar la eficacia del tratamiento, sería aumentar la dosis total de radioterapia administrada con esquemas de una sesión diaria (OD) o realizar esquemas de radioterapia bifraccionada (BD) del tipo boost concomitante, en los que la administración de la radioterapia en 2 sesiones diarias, se produce únicamente en los últimos días de tratamiento.

El CALGB (Cancer and Leucemia Group B) realizó un ensayo fase I (CALGB 8837) para determinar la máxima dosis tolerada de radioterapia administrada concomitante con PE, tanto con esquema bifraccionado como convencional. La radioterapia se iniciaba con el cuarto ciclo de quimioterapia. La toxicidad limitante de la dosis se definió como el nivel de dosis por encima del que se producía > 33% de esofagitis aguda grado 4 y/o pneumonitis grado 3. La dosis máxima tolerada para el grupo bifraccionado fue 45 Gy en 30 fracciones en 3 semanas y en el grupo con radioterapia convencional, no se alcanzó el criterio llegando al último escalón de dosis previsto, por lo se estableció la dosis máxima tolerada en al menos 70 Gy en 35 fracciones en 7 semanas.

Tres trabajos adicionales del CALGB, han empleado dosis de 70 Gy en 35 fracciones, estableciendo la aplicabilidad de este tratamiento (Bogart JA, comunicación personal, Febrero 2007)^{90, 91}. En estos estudios el inicio de la radioterapia se retrasaba hasta el tercer ciclo de quimioterapia y se realizaba la planificación sobre el volumen tumoral post-quimioterapia. Los resultados de supervivencia del ensayo fase II, CALGB 39808, son comparables con los del Intergroup (INT) 0096, a pesar de la elevada proporción de pacientes con pérdida de peso previa. La supervivencia media era 31 meses

cuando el análisis se restringía a los pacientes con pérdida de peso inferior al 5% antes del diagnóstico. La incidencia de esofagitis aguda grave era menor (16% grado 3, 5 % grado 4), mientras que la neumonitis era aceptable (aproximadamente 5% grado 3). La RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y el CALGB (RTOG 0241/CALGB 30202)⁹² han puesto en marcha un estudio fase I para evaluar la administración de 70 Gy en una sesión diaria comenzando con el primer ciclo de quimioterapia. Este trabajo estudia la escalada de dosis de irinotecan asociado a una dosis fija de cisplatino concomitante tanto con 70 Gy en una sesión diaria como con 45 Gy bifraccionado. No se realiza irradiación ganglionar electiva. En los 15 pacientes asignados a recibir 70 Gy se han observado dos toxicidades limitantes de la dosis (una diarrea grado 4 y un espasmo esofágico grado 4)

La RTOG ha publicado un ensayo fase I (RTOG 9712)⁹³ que evaluaba la realización de un esquema de boost concomitante con quimioterapia tipo PE. La dosis máxima tolerada fue 61,2 Gy en 34 fracciones (1,8 Gy fracción en 5 días) con irradiación dos veces al día los últimos 9 días de tratamiento. Recientemente, se ha completado el ensayo fase II (RTOG 0239), y los datos preliminares apuntan a que la administración de la radioterapia según este régimen, es un abordaje posible y con unos efectos secundarios esofágicos y pulmonares aceptables.

En espera de que se complete el ensayo fase III que actualmente la RTOG y el CALGB (CALGB 30610) llevan a cabo y que aleatoriza a los pacientes afectados de un CPCP, estadio limitado (estratificados en función del género, pérdida de peso superior al 5% y *performance status*) a recibir, en el grupo A: 45 Gy BID/PE x 4 ciclos (1,5 Gy/fracción en 3 semanas), en el grupo B: 70 Gy convencional/PE x 4 ciclos (2,0 Gy/fracción en 7 semanas) y en el grupo C: 61,2 Gy boost concomitante/PE x 4 ciclos (1,8 Gy/fracción en 5 semanas) y teniendo en cuenta lo publicado hasta la fecha es necesario intensificar la dosis de radioterapia empleada en el CPCP y en este sentido el esquema propuesto por Turrisi podría considerarse estándar.

Otra cuestión profundamente debatida es el momento óptimo en el que combinar la quimioterapia y la radioterapia (el denominado *timing*). La administración precoz de la irradiación podría reducir las células quimioresistentes que podrían ser las

responsables del fracaso del tratamiento y además podría minimizar la capacidad del tumor para poner en marcha la repoblación celular. Las ventajas de retrasar el inicio de la radioterapia incluirían la posibilidad de irradiar un volumen menor de tejido sano al tratar el volumen tumoral residual tras la quimioterapia con lo que disminuirían los efectos secundarios. Además, el incremento de toxicidad asociado al inicio precoz de la concomitancia entre quimioterapia y radioterapia podría poner en peligro la administración de la dosis y/o el número total de ciclos de quimioterapia previstos^{94, 95}. Como muestra la tabla VIII, se han publicado al menos 9 trabajos que analizan este tema y que difieren tanto en su diseño como en los regímenes de quimioterapia empleados, lo que dificulta establecer una adecuada comparación entre ellos. La definición de radioterapia precoz es además variable, así el inicio más tardío es 57 días después del primer ciclo de quimioterapia⁹⁶. Es importante destacar, que no todos los pacientes recibieron irradiación craneal profiláctica, lo que también podría influir en los resultados de supervivencia. En el trabajo del NCI (Nacional Cancer Institute), la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global eran superiores en el grupo que iniciaba de forma precoz la irradiación⁹⁷. En los estudios de Takada y cols⁹⁸ y Jeremic y cols⁸⁷ se objetivaba también una tendencia en este sentido. Sin embargo, 6 ensayos no mostraron diferencias entre los pacientes tratados de forma precoz frente a la tardía^{87, 94, 95, 96, 99, 100, 101}. El estudio del London Lung Group Study, daba la replica al trabajo del NCI y aleatorizó 325 pacientes, pero no encontró ventajas en el inicio precoz de la radioterapia. Sin embargo, este estudio ha sido criticado porque muchos de los pacientes del grupo de radioterapia tardía, en este trabajo, recibían 6 ciclos de quimioterapia e irradiación craneal profiláctica, lo que podría justificar en parte los resultados. Cuando comparamos los resultados de los 9 ensayos, parece que si iniciamos la radioterapia de forma precoz los resultados son mejores^{87, 97, 98}.

Autor	n	Inicio de RT	PCI	Supervivencia % (años)	Superv. media (meses)
Murray, 1993 ⁹⁷	308	Día 22 (C)	Si	20,0 (5)	21,2
		Día 106 (C)	Si	11,0 (5)	16,0
Lebeau, 1993 ¹⁰¹	156	Día 30 (C)	Si	6,0 (3)	13,5
		Día 36 (C)	Si	11,0 (3)	14,0
Work, 1997 ⁹⁵	199	Día 1 (A)	Si	10,8 (5)	10,5
		Día 120 (A)	Si	12,0 (5)	12,0
Gregor, 1997 ⁹⁶	334	Día 43 (A)	No obligatoria	12,0 (3)	14,0
		Día 99 (S)		15,0 (3)	15,0
Jeremic, 1997 ⁸⁷	103	Día 1 (C)	Si	30,0 (5)	34,0
		Día 43 (C)	Si	15,0 (5)	26,0
Perry, 1998 ⁹⁴	270	Día 1 (C)	Si	6,6 (5)	13,0
		Día 64 (C)	Si	12,8 (5)	14,5
Skarlos, 2001 ¹⁰⁰	81	Día 1 (C)	Sólo si RC	22,0 (3)	17,5
		Día 64 (C)		13,0 (3)	17,0
Takada, 2002 ⁹⁸	228	Día 2 (C)	Si RC o RP	23,7 (5)	27,2
		Después del 4º ciclo (S)	importante	18,3 (5)	19,7
Spiro, 2006 ⁹⁹	325	Día 22 (C)	Si	16,0 (3)	13,5
		Día 106 (C)	Si	20,0 (3)	15,1

Tabla VIII: Día de inicio de la radioterapia y secuencia de tratamiento. PCI: irradiación holocraneal profiláctica; A: *split-course*; C: concomitante; S: secuencial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

En el año 2004, se publicó uno de los meta-análisis realizado para tratar de definir en qué momento en relación con la quimioterapia es óptimo iniciar la radioterapia. Fried y

cols¹⁰² incluyeron 7 trabajos aleatorizados (n:1.524), publicados después de 1985. Se estableció el punto de corte en 9 semanas, así se definió como tratamiento precoz, aquel en el que la irradiación comenzaba en menos de 9 semanas después del inicio de la quimioterapia y tardío si lo hacía después de este período. Se observó un beneficio en la supervivencia global a 2 años de la radioterapia precoz frente a la tardía de 5,2% (95% CI: 0,6 a 9,7%; p= 0,03). Este beneficio en la supervivencia a 2 años, es similar al observado al añadir la radioterapia o la irradiación craneal profiláctica a la quimioterapia. En los trabajos que empleaban quimioterapia con platino el beneficio en la supervivencia a 2 años, era 9,8% (95% CI: 3,8 a 15,9%; p< 0,02) y cuando analizaban los ensayos que empleaban cisplatino y radioterapia hiperfraccionada, el beneficio observado era 16,7% (95% CI: 7,4 a 26,0%; p< 0,01). No se observó mejoría con el inicio precoz del tratamiento si se empleaban esquemas de radioterapia convencional y quimioterapia sin platino. Los autores concluyeron que había la suficiente evidencia para apoyar el inicio precoz de la irradiación como parte del tratamiento combinado, cuando se empleaba quimioterapia basada en platino y radioterapia hiperfraccionada. De Ruyscher y cols¹⁰³, evaluaron también el efecto del inicio precoz de la radioterapia sobre la supervivencia. Basándose en los resultados que sugieren que la proliferación tumoral ocurre aproximadamente 30 días después del inicio de la quimioterapia¹⁰⁴, definieron la irradiación precoz como aquella en la que la radioterapia comenzaba en los 30 días siguientes al inicio de la quimioterapia. Globalmente, no se observaba un beneficio significativo en la supervivencia a 2 y 5 años. Pero, cuando analizamos por separado los trabajos en los que se administra quimioterapia que contiene platino concomitante con la radioterapia, se objetiva un aumento significativo de la supervivencia a 2 y 5 años, si la irradiación se inicia en los 30 días que siguen al inicio del tratamiento sistémico (Supervivencia a 2 años: razón de riesgo: 0,73, 95% CI: 0,57 a 0,94; p= 0,01. Supervivencia a 5 años: razón de riesgo: 0,65, 95% CI: 0,45 a 0,93; p= 0,02). Además, observaron que la mejoría de la supervivencia era más pronunciada si la irradiación torácica se completaba en menos de 30 días¹⁰⁵. Recientemente, el mismo grupo¹⁰⁶, ha publicado un re-análisis muy interesante que evalúa el efecto que sobre la supervivencia global puede tener el tiempo que transcurre desde que se inicia cualquier tratamiento hasta que se completa

la irradiación torácica. Incluyen 4 trabajos y objetivaron una mejoría de la supervivencia a 5 años, si la duración total es menor de 30 días (RR: 0,62; 95% CI: 0,49 a 0,80; $p < 0,03$). Este hallazgo apoyaría la importancia de la repoblación tumoral como mecanismo responsable del fallo del tratamiento.

Por tanto, a la vista de los resultados, lo ideal es administrar la radio y la quimioterapia de forma concurrente^{87, 97, 98} e iniciar esta concomitancia lo más rápido posible. La mayoría de autores definen como inicio precoz, aquel en el que la radioterapia comienza con el primer o con el segundo ciclo de la quimioterapia, lo que contribuiría a acortar la duración total del tratamiento.

Para terminar y aunque no es el objeto del presente trabajo, simplemente mencionar que no sólo la irradiación torácica forma parte del tratamiento del CPCP, estadio limitado. Las metástasis cerebrales constituyen un problema importante en la evolución de dicha enfermedad. La incidencia acumulada a 3 años de enfermedad metastásica cerebral en aquellos pacientes en remisión completa es de 50-60%¹⁰⁷. Numerosos trabajos han evaluado el papel de la irradiación craneal profiláctica en estos pacientes. Auperin y cols¹⁰⁸, realizaron un meta-análisis en el que evaluaron 7 trabajos. Observaron un beneficio significativo en la supervivencia, con un incremento de la supervivencia a 3 años del 15,3 % al 20,7% ($p < 0,01$) y un beneficio absoluto de 5,4%. Además la irradiación craneal reducía la incidencia de metástasis cerebrales en un 50%. En este trabajo también se analizó el tema de la dosis, con un descenso del riesgo relativo de metástasis que iba desde el 24% con 8 Gy en una fracción hasta el 73% si se administraban 36-40 Gy en 18-20 sesiones. Así el esquema óptimo para administrar la irradiación profiláctica está aún por definir, generalmente se emplean dosis de 25-30 Gy administradas en sesiones de 2,5-3 Gy/día. La RTOG (RTOG 0212) ha puesto en marcha un estudio aleatorizado que compara 25 Gy (administrando 2,5 Gy/fracción) con 36 Gy administrados de forma convencional (2 Gy/fracción) o con un esquema hiperfraccionado acelerado (1,5 Gy, dos veces al día). Los primeros resultados fueron presentados en ASCO 2008, tras 38 meses de seguimiento medio, los autores no han observado una reducción significativa de la incidencia de metástasis cerebrales administrando dosis más altas de radiación, concluyendo que la administración de una dosis total de 25 Gy, debe considerarse estándar en la

irradiación profiláctica craneal¹⁰⁹. El meta-análisis también apuntaba que es mejor realizar la irradiación craneal en un período corto de tiempo tras la quimio-radioterapia.

En pacientes con carcinoma de célula pequeña, estadio diseminado que responden a la quimioterapia, Slotman y cols¹¹⁰, aleatorizaron a 286 pacientes a recibir irradiación holocraneal profiláctica (empleando diferentes esquemas, con una dosis equivalente biológica de 25-39 Gy) frente a observación, observaron una reducción de la incidencia de metástasis cerebrales ($p < 0,01$), así como, una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,02$) y en la supervivencia global ($p < 0,03$), recomendando el empleo de irradiación profiláctica craneal como parte del esquema terapéutico de estos pacientes. La tabla IX resume la evolución en el tratamiento del CPCP.

Estudio	Regimen	Impacto en la supervivencia
Pignon ⁸²		
Warde and Payne ⁸³	Quimioterapia vs quimio y radioterapia	5,4% a 3 años
Turrisi ⁸⁵	Radioterapia convencional vs radioterapia con intensificación de dosis	+10% a 5 años
Fried ¹⁰²	Tratamiento concomitante precoz vs tardío o radioterapia secuencial	+5% a 2 años
Auperin ¹⁰⁸	Irradiación profiláctica craneal	+5,4% a 3 años
Slotman ¹¹⁰	Irradiación profiláctica craneal en estadio diseminado	+13,8% a 1 año

Tabla IX: Evolución del tratamiento.

1.2 Toxicidad esofágica radioinducida.

Como se ha mencionado previamente, a pesar de que la cirugía constituye el tratamiento de elección de la neoplasia de pulmón no célula pequeña, aproximadamente el 30% de los pacientes son diagnosticados en estadios en los que la enfermedad no es resecable o a menudo presentan patologías asociadas, derivadas de su hábito tabáquico, que hacen difícil una intervención quirúrgica con finalidad curativa. En estos pacientes, el tratamiento de elección es la radioterapia asociada a la quimioterapia. En el caso del cáncer de pulmón de célula pequeña, el tratamiento estándar es la administración concurrente de quimio-radioterapia⁸⁵. Como resultado de la realización cada vez más frecuente de este abordaje terapéutico multimodal, la toxicidad esofágica emerge como la principal toxicidad limitante de la dosis.

El daño producido por la radioterapia se clasifica, en general, en toxicidad aguda y crónica. Los efectos secundarios agudos ocurren durante o inmediatamente después de finalizar la irradiación y normalmente se resuelven a las 4 ó 6 semanas de completar la radioterapia. Los efectos tardíos ocurren en general, meses o años después de finalizar el tratamiento.

Los primeros síntomas de la esofagitis aguda aparecen normalmente en la segunda-tercera semana de irradiación, es decir, a una dosis de 18-21 Gy de irradiación convencional e incluyen disfagia que puede progresar a odinofagia y posteriormente a un dolor continuo sin relación con la deglución. En los casos más graves, los pacientes no son capaces de deglutir y pueden requerir hidratación endovenosa, alimentación a través de sonda naso-gástrica y en casos extremos nutrición parenteral. Los síntomas persisten en general, durante 1-3 semanas tras finalizar la irradiación¹¹¹. Esta reacción esofágica aguda lleva asociado un aumento considerable de la morbilidad debido a la deshidratación y pérdida de peso, lo que puede implicar que sea necesario suspender temporalmente el tratamiento, situación que ha demostrado tener un impacto negativo sobre el control de la enfermedad¹¹².

La tabla X refleja los criterios empleados para clasificar la esofagitis aguda según la escala de la RTOG¹¹³ y la escala del NCI. CTC versión 3.0. (disponible en http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html)

Grado	RTOG/EORTC	NCI CTC (v3.0)
0	No cambios.	No cambios.
1	Disfagia leve u odinofagia, puede requerir anestésico tópico, agentes no narcóticos o dieta blanda.	Disfagia leve, pero puede comer una dieta regular.
2	Disfagia moderada u odinofagia, puede requerir agentes narcóticos o dieta puré o líquida.	Disfagia, alteración de la ingesta/salivación (ej: alteración hábitos dietéticos, necesidad de suplementos orales), requiere hidratación ev < 24horas.
3	Disfagia severa u odinofagia con deshidratación o pérdida de peso (> 15% respecto al previo al tratamiento). Requiere sonda naso-gástrica, líquidos endovenosos o sobrealimentación.	Disfagia, alteración severa de la ingesta/salivación (ej: aporte líquido o calórico inadecuado), requiere alimentación por sonda o hidratación ev ≥ 24 horas.
4	Obstrucción completa, ulceración, perforación o fístula.	Obstrucción completa (no puede tragar saliva), ulceración con sangrado, abrasión o perforación.
5	Muerte.	Muerte.

Tabla X: Grados de esofagitis aguda según RTOG y NCI CTC.

En 1991, Emami y cols¹¹⁴, publicaron la tolerancia del esófago a la irradiación. La tabla XI, muestra la probabilidad de estenosis o perforación esofágica en función de las dosis de radioterapia y del volumen de esófago irradiado. TD_{5/5} y TD_{50/5}, representan las

dosis totales de radiación con una probabilidad del 5% y del 50% de estenosis o perforación esofágica a los 5 años, respectivamente.

Esófago	1/3	2/3	3/3	Objetivo
TD _{5/5}	60	58	55	Estenosis o perforación
TD _{50/5}	72	70	68	Estenosis o perforación

Tabla XI: Tolerancia del esófago a la radiación. TD_{5/5} y TD_{50/5}

La incidencia de esofagitis aguda grave (de grado superior o igual a 3) en los pacientes tratados exclusivamente, con esquemas de radioterapia convencional (una sesión diaria de 1,8-2 Gy/fracción) es de 1,3%¹¹¹. La administración de quimioterapia secuencial no incrementa de forma significativa el riesgo de esofagitis severa^{115, 116}. Dillman y cols⁴⁷ publicaron los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba la quimioterapia de inducción con cisplatino y vinblastina seguida de radioterapia (60 Gy) con la irradiación exclusiva (60 Gy) y observaron una incidencia similar de esofagitis aguda (inferior al 1%) en ambos brazos. Esta incidencia fue similar a la observada en los brazos comparables del estudio RTOG8808⁵⁰.

Como se ha expuesto en el primer punto de la introducción, los esquemas de radio-quimioterapia concomitante, han demostrado ser superiores al tratamiento secuencial^{61, 62, 64} pero a expensas de un aumento de los efectos secundarios sobre los tejidos sanos, especialmente el esófago. Hirota y cols¹¹⁷ realizaron una endoscopia al final de la radioterapia, con o sin quimioterapia en pacientes tratados de neoplasias torácicas y observaron esofagitis grado III en 27 % de los pacientes tratados con radio-quimioterapia concomitante, por el contrario, ninguno de los pacientes que recibieron radioterapia exclusiva presentó esofagitis (p< 0,01). Choy y cols¹¹⁸ objetivaron un 46 % de esofagitis aguda de grado superior o igual a 3 durante la administración concomitante de carboplatino, paclitaxel semanal y radioterapia (66 Gy, 2 Gy/día). Kim y cols¹¹⁹ observaron un 20,3% de esofagitis de grado superior o igual a 3, en los pacientes que trataban con radio-quimioterapia concomitante (dosis superior o igual a

54 Gy, a 1,8-2 Gy/día). En 1998, Byhardt y cols¹¹⁵ describieron la toxicidad objetivada en los cinco estudios de la RTOG realizados en pacientes con cáncer de pulmón tratados con radioterapia y quimioterapia basada en cisplatino. Así, dividieron a los pacientes en tres grupos según el tratamiento recibido: a) quimioterapia de inducción y radioterapia, b) quimioterapia de inducción seguida de quimio-radioterapia concomitante y c) quimio-radioterapia hiperfraccionada concomitante. La incidencia de esofagitis aguda de grado superior o igual a 3 fue respectivamente 1,3%; 6% y 34%. Estas diferencias con los estudios previos, probablemente se deben a la heterogeneidad de la quimioterapia empleada dentro de los diferentes grupos de pacientes. Así, el análisis de 207 pacientes con cáncer de pulmón tratados con radioterapia o con quimio y radioterapia en la Universidad de Washington¹²⁰, indicaba que la administración concurrente de la quimioterapia se asociaba de forma significativa al riesgo de esofagitis aguda superior o igual a grado 3. En el análisis multivariante la quimioterapia concomitante y una dosis máxima de radiación superior a 58 Gy en un punto del esófago, eran predictivos de esofagitis aguda de grado mayor o igual a 3.

En los estudios más recientes, en los que no se realizaba irradiación ganglionar electiva como el de Wei y cols¹²¹, observaron que un 93% de sus pacientes presentaban esofagitis. Así, el análisis retrospectivo de 215 pacientes tratados de forma concurrente con diferentes esquemas de quimioterapia y radioterapia, en 35 de los 215 casos, bifraccionada (1,2 Gy; 2 veces/día), mostró que la esofagitis máxima recogida durante el tratamiento fue; 27,4% de grado igual a 1, 45,1% de grado igual a 2, 20,0% de grado igual a 3 y 0,5% de grado 4. Los resultados del estudio 0008 del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP-0008)¹²², presentados en ASCO 2007 reflejaron un 19,5% de esofagitis grado superior o igual a 3 en el grupo que recibía quimioterapia de consolidación tras el tratamiento concurrente y un 14,2% de esofagitis grado superior o igual a 3 en el grupo de tratamiento de inducción previo a la radio-quimioterapia. El mismo año, Kelly, presentó la actualización de los datos del estudio 0023 del Southwest Oncology Group (SWOG 0023)¹²³ observando un 13% y un 1% de toxicidad esofágica grado igual a 3 y grado igual a 4, respectivamente.

Además del tratamiento concomitante, el empleo cada vez más creciente de esquemas que tratan de intensificar la dosis de radioterapia conlleva un aumento del grado y de la duración de la toxicidad esofágica, como se reflejaba en el ensayo publicado en 1998¹¹⁵ y como también demuestran Ball y cols¹²⁴, que observan que la duración de la esofagitis es de 1,4 meses en el grupo de radioterapia convencional, 1,6 meses en el de carboplatino concomitante, 3,2 meses en el que recibía un esquema acelerado y 2,4 meses en el grupo de carboplatino concurrente con radioterapia acelerada. De hecho, en el análisis multivariante, la radioterapia acelerada, fue el único factor significativamente asociado a la duración de la esofagitis.

Al mismo tiempo que se investigan los factores clínicos como causantes de una mayor toxicidad esofágica aguda, se comienzan a analizar los parámetros dosimétricos, es decir factores ligados a la forma de administrar la radioterapia. Uno de los primeros parámetros analizados fue la longitud de esófago y aunque históricamente, se ha asumido que cuanto más largo es el segmento de esófago irradiado, mayor es el grado de esofagitis, como se expone a continuación los resultados son controvertidos. Ball y cols¹²⁴ dividieron a los 100 pacientes incluidos, en 3 grupos según la longitud de los campos de radioterapia (< 14,0; 14,0-15,9 y > 16 cm) y no observaron ninguna relación entre la longitud y la gravedad de la esofagitis. En el trabajo realizado por Choy y cols¹²⁵ con 120 pacientes no encontraron ninguna asociación entre el grado de esofagitis y la longitud de esófago incluido tanto en los campos de la primera parte del tratamiento ($p= 0,4$) como en los campos empleados para administrar el complemento sobre el tumor ($p= 0,1$). Werner-Wasik y cols¹¹¹ evaluaron 105 pacientes, de los que 58 recibían quimio-radioterapia concomitante y de estos, 7 se trataron con radioterapia hiperfraccionada. Se recogió la longitud de esófago irradiado y detectaron la correlación con la longitud del campo de tratamiento. En el análisis multivariable, el único factor significativamente asociado con el aumento del grado máximo de esofagitis fue la administración de quimio-radioterapia concurrente. Sin embargo, una mayor longitud de esófago incluido en los campos de radioterapia no predecía un aumento de la severidad de la esofagitis. En sentido contrario, Langer y cols¹²⁶, analizaron 15 pacientes tratados con quimio y radioterapia y observaron que la esofagitis grado I

ocurría en 5 de 6 pacientes con una longitud de esófago irradiada de < 16 cm y la grado II en 8 de 9 casos en los que se irradiaban > de 16 cm.

Con la llegada de la radioterapia conformada tridimensional, en la que la planificación del tratamiento se realiza mediante imágenes de TC, ofreciendo la posibilidad de construir histogramas de dosis-volumen (HDV) que relacionan el volumen de órgano irradiado (generalmente expresado en porcentaje) con la dosis que recibe, surgen trabajos que tratan de determinar de una forma más precisa aquellos factores íntimamente relacionados a la radioterapia que se asocian al desarrollo de toxicidad esofágica.

La tabla XII, resume los trabajos realizados con el objetivo de definir los factores predictores de riesgo de esofagitis. Como se puede observar, la interpretación y comparación de resultados entre ellos es difícil porque tanto los criterios para definir la esofagitis como el grado empleado como objetivo varía entre los diferentes estudios; además, no existe un estándar en cuanto a técnica, dosis y esquema de fraccionamiento de radioterapia ni unas directrices para la evaluación de los parámetros dosimétricos.

Existe así mismo, una evidente disparidad acerca de que parámetro tiene más poder como predictor de toxicidad esofágica. Maguire y cols¹²⁷, no encuentran ningún parámetro dosimétrico predictivo de esofagitis aguda. Hirota y cols¹¹⁷ definen que el porcentaje de volumen esofágico que recibe una dosis superior a 45 Gy (denominado V45) es el factor que puede predecir la aparición de toxicidad esofágica. Sin embargo, en los trabajos de Bradley y cols¹²⁹ y Kim y cols¹¹⁹ es el V60, es decir, el porcentaje de volumen esofágico que recibe una dosis superior a 60 Gy el factor más correlacionado con la esofagitis.

Sin embargo, lo que a la vista de los resultados si parece estar demostrado, es que la esofagitis es una toxicidad limitante de la dosis en el tratamiento del cáncer de pulmón y que su gravedad se asocia con la administración concomitante de la quimioterapia y con la dosis de radioterapia, por tanto son necesarias estrategias que nos ayuden a predecir qué pacientes presentan un riesgo incrementado de toxicidad para poder poner en marcha acciones preventivas

Estudio	n	Criterio	Esofagitis objetivo	Parámetros predictores de esofagitis
Maguire, 1999 ¹²⁷	91	RTOG	Grado \geq 3	Disfagia pre-RT, RT bifraccionada
Hirota, 2001 ¹¹⁷	26	CTC 2.0	Grado \geq 2	Longitud esófago > 45 Gy es > 9,5 cm V45 (% de volumen esofágico que recibe > 45 Gy) > 40%
Rosenman, 2002 ¹²⁸	62	RTOG	Grado \geq 3	Longitud esófago >40 Gy y > 60 Gy es >13,5 cm
Singh, 2003 ¹²⁰	207	RTOG	Grado \geq 3	QT-RT concomitante Dosis máxima \geq 58 Gy
Bradley, 2004 ¹²⁹	166	RTOG	Grado \geq 2	QT-RT concomitante V60 (% de volumen esofágico que recibe > 60 Gy) A55 (área esofágica que recibe > 55 Gy)
Kim, 2005 ¹¹⁹	124	RTOG	Grado \geq 3	QT RT concomitante V60 > 30%
Patel, 2004 ¹³⁰	36	RTOG	Grado \geq 2	V50(% de volumen esofágico que recibe > 50 Gy), índice de masa corporal
Ahn, 2005 ¹³¹	254	RTOG	Grado \geq 2 Grado \geq 3	RT bifraccionada, afectación ganglionar (N), edad, dosis máxima RT bifraccionada, afectación ganglionar (N), disfagia pre-RT
Takeda, 2005 ¹³²	35	RTOG	Grado \geq 1	V35(% de volumen esofágico que recibe > 35 Gy) > 30%
Wei, 2006 ¹²¹	215	MDACC	Grado \geq 3	rV20(% de volumen esofágico que recibe > 20 Gy)

Tabla XII: Parámetros para predecir el riesgo de esofagitis aguda . MDACC: criterios del M. D. Anderson Cancer Center, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, NCI.CTC: National Cancer Institutes of health Common Toxicity Criteria.

1.3 Estrategias para prevenir la esofagitis secundaria a la radiación: Glutamina.

Por su situación anatómica, en la parte central del tórax, a pesar de los avances tecnológicos acontecidos en los últimos años: radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), radioterapia con modulación de intensidad (IMRT), incorporación de las imágenes de la PET en la planificación del tratamiento; con frecuencia es imposible excluir el esófago del volumen de tratamiento en la irradiación de la neoplasia de pulmón. Por ello, los principales esfuerzos realizados para controlar la esofagitis han girado entorno a la posibilidad de identificar un agente que proteja a la mucosa esofágica del daño producido por la radiación^{133, 134}.

La glutamina es el aminoácido libre más abundante (50%) en todos los tejidos humanos¹³⁵. La primera descripción de este aminoácido se hizo en 1833 (Schulze y Bouchard) y sus funciones fueron descritas en 1914 (Thierfelder y Sherwin). Krebs consigue obtenerla del ácido glutámico (1934). Se trata de la amida de un ácido alfa-aminado dicarboxílico: el ácido glutámico. Su metabolismo es simple, ya que tanto su síntesis como su degradación dependen sólo de un enzima: la glutamino sintetasa y la glutaminasa. (Figura 2)

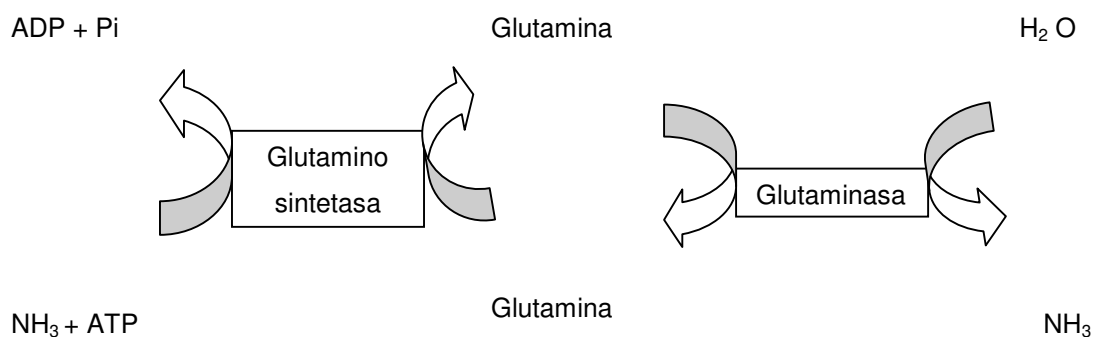


Figura 2: Acciones de los enzimas. ADP: adenosina 5'-difosfato; ATP: adenosina 5'-trifosfato; NH_3 : amonio; Pi: fosfato

Sus funciones son muy amplias; es intermediaria en gran número de vías metabólicas, sirve de transportador de nitrógeno entre tejidos, regula la homeostasis de los aminoácidos, sirve de precursor de la síntesis proteica: purinas, pirimidinas y ácidos nucleicos, es sustrato de la amoniogénesis renal, de las células de crecimiento rápido (linfocitos, mastocitos y enterocitos) y de las células inmunitarias. Los tejidos productores son el músculo (el más importante), pulmón y tejido adiposo. Los principales consumidores de glutamina son intestino y riñón. También, las células del sistema inmunitario, que pasarían a un primer plano en caso de agresión médico quirúrgica y las células de crecimiento rápido. Las hormonas reguladoras son el cortisol que regula la producción muscular y el consumo y las hormonas tiroideas que regulan la producción.

Así, durante las situaciones hipermetabólicas (cirugía mayor, traumatismos craneoencefálicos, sepsis, etc) se produce una severa deplección de glutamina debido a un elevado consumo mediado en parte por el cortisol, pero también por la adrenalina, glucagón y algunas citocinas, que no puede compensarse por una mayor producción, aumentando sus necesidades de forma importante.

Es en estas condiciones, cuando puede convertirse en un nutriente esencial y su deficiencia puede comprometer la función inmunitaria, el equilibrio ácido base y la integridad del enterocito (la glutamina constituye el principal fuel oxidativo para el enterocito y para el tejido linfoide asociado al intestino y es esencial en el mantenimiento de la mucosa intestinal), facilitando la producción de una translocación bacteriana, como se resume en la figura 3.

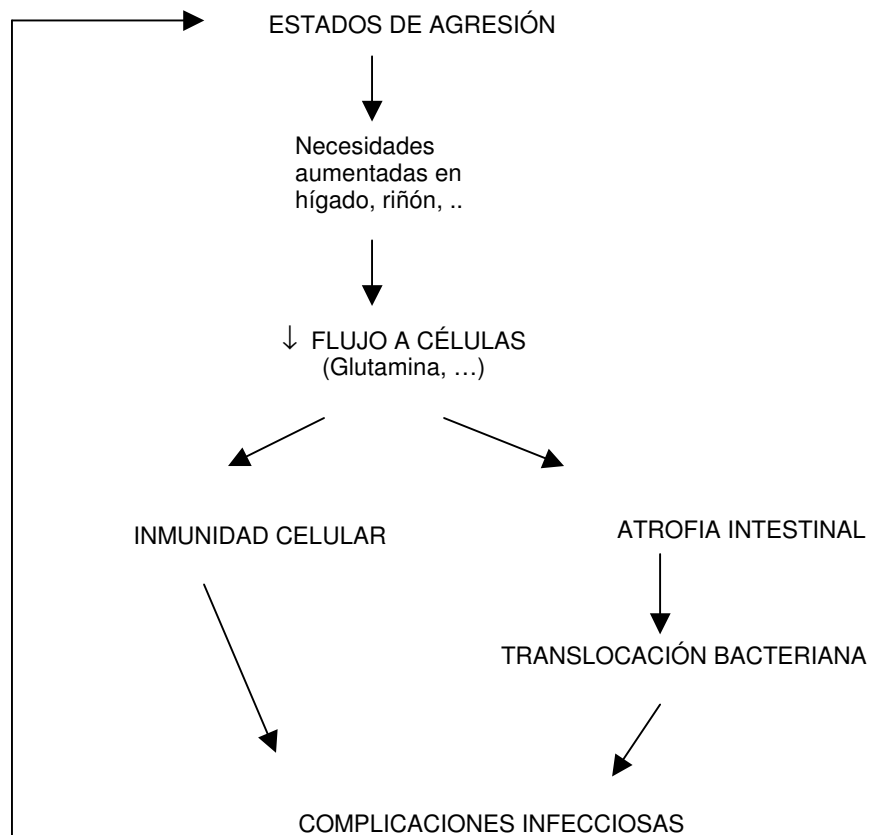


Figura 3: Déficit de glutamina

Los primeros trabajos en experimentación animal mostraron que la suplementación oral, enteral o parenteral con glutamina en situaciones críticas podría ser útil, mejorando la inmunidad. Posteriormente, numerosos estudios en humanos (modelos de estrés, quemaduras, sepsis y neoplasia) aunque la mayoría no controlados, demostraron que el enriquecimiento del aporte de glutamina producía efectos beneficiosos en el metabolismo nitrogenado, parámetros inmunitarios y algunos indicadores nutricionales¹³⁶. Seguidamente y como se expondrá a continuación, surgen estudios clínicos controlados (aleatorizados y doble ciego) que han ido demostrando que el aporte de glutamina; preserva y mejora la síntesis proteica; mejora la respuesta inflamatoria e inmunitaria, mantiene la integridad intestinal y disminuye la morbilidad, especialmente la infecciosa y las estancias hospitalarias (con la correspondiente disminución del coste) en pacientes con trasplante de médula ósea, en pacientes

críticos, en enfermos con traumatismo cráneo-encefálico, en cirugía abdominal mayor y en politraumatizados¹³⁷. Existen situaciones clínicas en la que existe una contraindicación relativa para la suplementación con glutamina como son el fallo renal y hepático agudo.

En pacientes con cáncer, la caquexia, da lugar a una deplección masiva de glutamina del músculo esquelético, con el consiguiente impacto negativo en el funcionamiento de las células del epitelio intestinal¹³⁸ y de los linfocitos¹³⁹. Por otro lado, unos niveles insuficientes de glutamina influirán también en el daño producido en el tejido sano por la quimioterapia y la radioterapia. Estos dos factores apoyarían el uso terapéutico de la glutamina en la prevención de la toxicidad debida a la quimioterapia y a la radioterapia.

El glutatión (GSH), producto del metabolismo de la glutamina, protege a los tejidos sanos frente a los agentes oxidantes. El intestino es su principal lugar de síntesis, y ésta puede aumentar hasta tres veces si aportamos suplementos de glutamina¹⁴⁰. En presencia de estrés oxidativo, la glutamina sería limitante para la producción de GSH¹⁴¹. La concentración de GSH en las células tumorales es 5-50 veces mayor que en los tejidos sanos¹⁴² y estos niveles superiores median la resistencia a la quimio y la radioterapia¹⁴³. En el tejido normal, la toxicidad debida a la radio y a la quimioterapia se magnifica cuando existe una disminución de las cifras de GSH y este efecto podría ser revertido por la aportación suplementaria de glutamina. Por el contrario, el aporte de glutamina parece disminuir los niveles intratumorales de GSH, un efecto que puede mantener la respuesta tumoral a la terapia citotóxica¹⁴⁴.

Así, los resultados de estos trabajos sugieren que la glutamina podría potenciar de forma selectiva el efecto de los tratamientos antineoplásicos, protegiendo a los tejidos sanos y posiblemente aumentando la sensibilidad de las células tumorales, lo que globalmente conduciría a una mejora del índice terapéutico.

La glutamina ha demostrado ser efectiva en la reducción de la gravedad del daño intestinal producido por la radio y la quimioterapia en ratas. Así en modelos animales, la glutamina administrada antes y después de la irradiación abdominal parece inhibir la translocación bacteriana, disminuyendo tanto la toxicidad aguda como crónica sobre el intestino delgado¹⁴⁵. El aporte suplementario de glutamina en la dieta disminuye la

pérdida de peso, mejora la integridad de la mucosa del yeyuno y del colon y reduce la incidencia de bacteriemia en ratas tratadas con metrotrexate¹⁴⁶. En la literatura reciente encontramos trabajos a favor y en contra del beneficio de los suplementos de glutamina en la prevención de la enteritis secundaria a la quimio y a la radioterapia¹⁴⁷.

Kozelsky y cols¹⁴⁸ aleatorizaron a 129 pacientes con irradiación pélvica a recibir glutamina oral (4 gr, 2 veces/día) o placebo desde el primer o segundo día del inicio de la radioterapia hasta 2 semanas después de finalizarla. Antes de la asignación a uno u otro grupo los pacientes fueron estratificados por: resección anterior de recto previa vs no intervención rectal; dosis total prevista (incluyendo la dosis de complemento sobre el tumor, cuando fue necesaria) de radioterapia (45-53,5 Gy vs > 53,5-60 Gy vs > 60 Gy); empleo de quimioterapia con 5-fluoracilo (no QT vs 5-FU en bolus vs infusión continua de 5-FU) y localización del tumor primario (recto vs próstata vs ginecológico vs otras neoplasias). Los autores, no encontraron diferencias significativas en la incidencia, intensidad o gravedad de la diarrea. Richards y cols¹⁴⁹ analizaron los posibles beneficios de la glutamina en la prevención de la enterocolitis en pacientes que recibían exclusivamente radioterapia para el tratamiento de su neoplasia de próstata. Además de evaluar la incidencia y frecuencia de aparición de los síntomas, en 26 pacientes se realizó una rectosigmoidoscopia con toma de biopsia para una valoración histológica. Los pacientes eran aleatorizados a recibir 21 gr de glutamina (7gr; tres veces al día con las comidas) o placebo. Los resultados publicados como resumen, reflejaron que a pesar de que el número, la consistencia y el volumen de las deposiciones no diferían entre los dos grupos; las biopsias realizadas antes de la irradiación y 11 días después de finalizada la misma revelaban una mejoría significativa en el grupo tratado con glutamina. La tabla XIII, resume los trabajos aleatorizados más importantes, realizados para valorar el papel de la glutamina en la prevención de la enteritis.

Estudio	n	Tratamiento	Dosis	Resultados
Kozelsky, 2003 ¹⁴⁸	129	RT pélvica (45-53,5 Gy a 1,7-2,1 Gy/fracción) y sobreimpresión cuando fue necesaria +/- QT (5-FU)	Glutamina oral, 4 gr, 2 veces /día vs placebo	No diferencias significativas
Bozzetti, 1997 ¹⁵⁰	65	QT (doxifluridina)	Glutamina oral, 30 gr/día vs no tratamiento	No diferencias en incidencia y severidad de la diarrea
Daniele, 2001 ¹⁵¹	70	QT (5-FU-leucovorin)	Glutamina oral, 18 gr/día durante 20 días vs placebo	Disminución de la duración de la diarrea (1,9 versus 4,5 días, p= 0,09)

Tabla XIII: Estudios aleatorizados de prevención de enteritis.

Al mismo tiempo, surgieron trabajos para valorar si los suplementos de glutamina podrían tener también un papel protector sobre la mucosa oral. Van Zaanen y cols¹⁵³, estudiaron la eficacia de una nutrición enriquecida con el dipéptido alanyl-glutamina (40 gr/día de dipéptido equivale a 26 gr de glutamina) en pacientes diagnosticados de leucemia aguda y tratados con altas dosis de quimioterapia sin observar beneficios en la aparición de mucositis, grado de infección y diarrea. Jebb y cols¹⁵⁴ y Okuno y cols¹⁵⁵, tampoco observaron beneficios en pacientes tratados con 5- fluoracilo y ácido fólico por diferentes tumores. Por el contrario, Anderson y cols¹⁵⁷, publicaron en 1998, un trabajo aleatorizado que analizaba el papel de la glutamina en 193 pacientes subsidiarios de trasplante de médula ósea tanto autólogo como alogénico. La mayor parte de los sujetos incluidos habían sido diagnosticados de neoplasias hematológicas, el 32% tenían tumores sólidos y el 9% enfermedades hereditarias (leucodistrofia adrenal, síndrome de Hurler, etc). Los pacientes realizaban enjuagues con glutamina oral o glicina a dosis de 1 gr/ m² que seguidamente tragaban. La administración del suplemento comenzaba desde el momento de la inclusión, antes del inicio de la

quimioterapia y se mantenía hasta 28 días después del trasplante. En los pacientes con trasplante autólogo (n= 87) la glutamina se asociaba con un descenso significativo del dolor tanto del referido por los pacientes como del cuantificado según las necesidades de analgesia (53% vs 31% pacientes sin necesidad de morfina, en el grupo de glutamina frente al placebo; $p= 0,04$) y de la duración de la misma ($5,0 \pm 6,2$ días en tratamiento con morfínicos, en el grupo tratado con glutamina frente $10,3 \pm 9,8$ días para el que recibía placebo; $p < 0,05$). Debido a que este efecto positivo no se observó en todos los subgrupos de pacientes, los autores argumentaron que era posible que la respuesta a la glutamina se correlacionase con los diferentes regímenes empleados como consolidación.

Huang y cols¹⁵⁸, evaluaron los suplementos de glutamina en pacientes tratados exclusivamente con radioterapia. Aleatorizaron 17 pacientes diagnosticados de una neoplasia de cabeza-cuello (nasofaringe, orofaringe y cavidad oral) a recibir glutamina vs placebo. Era necesario que al menos la mitad de la mucosa de la cavidad oral estuviese incluida en los campos de irradiación. Los autores, decidieron evaluar la mucositis tras los primeros 45 Gy. Los pacientes realizaban gárgaras con una solución de 2 gr de glutamina en 30 ml de suero salino, durante tres minutos antes de las principales comidas y en el momento de acostarse. Realizaron una valoración subjetiva y objetiva de la mucositis (según los criterios de toxicidad de la RTOG¹¹³) así como una valoración del dolor (según los criterios WHO¹⁵²) y observaron que la duración de la mucositis objetiva de grado superior o igual a 1 ($p < 0,09$), grado superior o igual a 2 ($p= 0,02$) y grado superior o igual a 3 ($p= 0,01$) era menor en el grupo tratado con glutamina. El grado máximo de mucositis también era menor en el grupo que recibía el suplemento ($p < 0,05$). En cuanto a la valoración subjetiva, la glutamina no redujo la duración ni la gravedad de la mucositis subjetiva, salvo la duración de la toxicidad de grado superior o igual a 3 ($p < 0,03$). No se evidenciaron diferencias en la evaluación del dolor entre los dos grupos. La tabla XIV, recoge los resultados de estos estudios aleatorizados que valoran el papel de la glutamina en la prevención de la mucositis.

Estudio	n	Tratamiento	Dosis	Resultados
Van Zaanen, 1994 ¹⁵³	15	QT (varios esquemas)	Glutamina parenteral, 18 días vs placebo	No diferencias
Jebb, 1994 ¹⁵⁴	28	QT (5-FU en bolus)	Glutamina oral 16 gr/día vs placebo	No diferencias
Okuno, 1999 ¹⁵⁵	134	QT (5-FU en bolus)	Glutamina oral 14 días, 4 gr, 2 veces/día vs placebo	No diferencias
Anderson, 1998 ¹⁵⁶	24	QT (varios regimenes incluyendo doxorubicina, ifosfamida, metotrexate, etopósido)	Glutamina suspensión 14 días; 2gr/m ² 2 veces/día vs placebo (glicina)	Reducción significativa de la gravedad y duración de la mucositis
Anderson, 1998 ¹⁵⁷	193	Transplante de médula ósea	Glutamina oral 28 días; 1 gr/m ² , 4 veces /día vs placebo (glicina)	Reducción significativa de la duración del dolor y de la gravedad de la mucositis en caso de transplante autólogo pero no alogénico
Huang, 2000 ¹⁵⁸	17	Radioterapia (45 Gy en cabeza-cuello)	Glutamina suspensión 25 días; 2gr en 30 ml de suero salino, 4 veces/día vs placebo	Reducción significativa de la gravedad y duración de la mucositis objetiva y una reducción de la mucositis subjetiva grado ≥ 3

Tabla XIV: Estudios aleatorizados, controlados, doble-ciego de prevención de mucositis

El aporte normal de glutamina de la dieta es aproximadamente de 1gr/día, el restante es sintetizado por el músculo. En situaciones de estrés metabólico severo, se necesitan

20-40 gramos /día de glutamina para mantener la homeostasis¹⁵⁹. La concentración en sangre es proporcional a la administración oral de glutamina, con picos a los 30-45 minutos tras la ingesta, disminuyendo de forma continuada hasta valores normales en 1,5-6 horas dependiendo de la dosis. La glutamina puede administrarse vía enteral o parenteral, aunque en ambos casos es metabolizada de forma similar, parece que la administración enteral potencia el efecto protector intestinal^{160, 161}. La glutamina en polvo es la presentación de elección debido a que las cápsulas contienen unas cantidades muy bajas (500-1000 mg) en relación a la dosis diaria necesaria para que sea efectiva (30 gr) y tienen un elevado coste. Además es fácil de usar, se absorbe y se tolera bien^{159, 162}. En cuanto a la duración de la administración, Anderson y cols¹⁵⁶ sugirieron que para disminuir la mucositis asociada a la quimioterapia y a la radioterapia, la glutamina debería administrarse no sólo durante el tratamiento sino al menos durante 15 días más después de finalizar el mismo. De acuerdo con lo referido por otros autores, el inicio precoz del aporte de glutamina para reparar el daño causado por la radioterapia podría contribuir a retrasar o prevenir la aparición de mucositis de grado superior o igual a 3^{158, 163, 164}.

Objetivos

Los objetivos del presente trabajo son:

Detectar los pacientes con cáncer de pulmón tratados con esquemas que combinan la quimio y la radioterapia que presentan un mayor riesgo de desarrollar esofagitis aguda.

Analizar el papel de la glutamina como agente preventivo de la toxicidad esofágica aguda secundaria a la radioterapia.

Determinar los factores predictivos de la esofagitis aguda radioinducida.

Evaluar la capacidad predictiva del parámetro resultante.

Resultados y Discusión

3.1 Detectar los pacientes con cáncer de pulmón tratados con esquemas que combinan la quimio y la radioterapia que presentan un mayor riesgo de desarrollar esofagitis aguda.

Entre Mayo 2004 y Febrero 2006 todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón tratados en nuestro servicio con esquemas que combinaban la quimio y la radioterapia con intención radical fueron incluidos de forma prospectiva. En total se incluyeron 75 pacientes, de los que 26 recibieron la radioterapia de forma secuencial y 49 la realizaron de forma concurrente. La inclusión en uno u otro grupo de tratamiento se basó en la edad, patología asociada, tipo histológico y estadio. La tabla XV, muestra las características de los pacientes.

	Todos n (%)	Quimioterapia secuencial n (%)	Quimioterapia concomitante n (%)
n	75 (100)	26 (34,7)	49 (65,3)
Edad (media ± DS)	65,2 ± 11,2	72,2 ± 8,7	61,6 ± 10,6
Género			
Hombres	68 (90,7)	23 (88,5)	45 (91,8)
Mujeres	7 (9,3)	3 (11,5)	4 (8,2)
Histología			
No célula pequeña	59 (71,4)	24 (92,3)	35 (61,4)
Célula pequeña	16 (28,6)	2 (7,7)	14 (28,6)
Estadío			
IIA	1 (1,3)	1 (3,8)	--
IIB	9 (12,0)	5 (19,2)	4 (8,2)
III A	13(17,3)	7 (26,9)	6 (12,2)
III B	35 (46,7)	11 (42,3)	24 (49,0)
IV	1 (1,3)	--	1 (2,0)
Limitado	16 (21,3)	2 (7,7)	14 (28,6)

Tabla XV: Características de los pacientes. DS: desviación estándar.

En todos los casos incluidos en el presente estudio, para la planificación de la irradiación, la adquisición de las imágenes se realizó mediante TC y la dosimetría, es decir, el cálculo de la distribución de la dosis de irradiación en los distintos órganos, fue tridimensional. Para delimitar el volumen de tratamiento, se utilizó el mismo criterio descrito por Bowden y cols¹⁶⁵. Las imágenes fueron adquiridas con el paciente en la posición de tratamiento, que en el caso de la neoplasia de pulmón, es en decúbito supino con ambos brazos sobre la cabeza. Las imágenes se obtuvieron con un espesor de corte de 5 mm y con un espacio entre cada corte de 5 mm en la región que englobaba al tumor. En el resto, se empleó un espacio entre cortes de 10 mm hasta incluir ambos pulmones en su totalidad. Nunca se empleó contraste endovenoso.

Teniendo en cuenta que el volumen tumoral varía de forma significativa si definimos los volúmenes en la ventana de TC con características de parénquima o de mediastino, se fijaron en el planificador unas características determinadas para la ventana de parénquima y otras para la de mediastino. Harris y cols¹⁶⁶ demostraron que la mejor concordancia se obtenía al emplear W 1600 UH (unidades hounsfield) y L-600 UH para el parénquima pulmonar y W 400 UH y L 40 UH para el mediastino, es importante fijar estas características en los planificadores, ya que la variabilidad interobservador es la principal causa de incertidumbres en la planificación del tratamiento¹⁶⁷. Para delinear el tumor se empleó la ventana de parénquima y para definir las adenopatías patológicas la ventana de mediastino. Desde Noviembre de 2005, se emplearon además técnicas de fusión de imagen TC-TC y PET (tomografía de emisión de positrones)-TC¹⁶⁸.

Como muestra la figura 4, en cada corte de TC se contornearon tanto el volumen tumoral como los órganos de riesgo (esófago, médula espinal, corazón y ambos pulmones) con el objeto de poder conocer las dosis recibidas por cada uno de ellos y elaborar los histogramas de dosis-volumen. En el caso del esófago se delimitó la superficie externa del mismo desde el final del cartílago cricoides hasta la unión gastro-esofágica. En ningún caso se añadieron márgenes de seguridad a los órganos de riesgo.

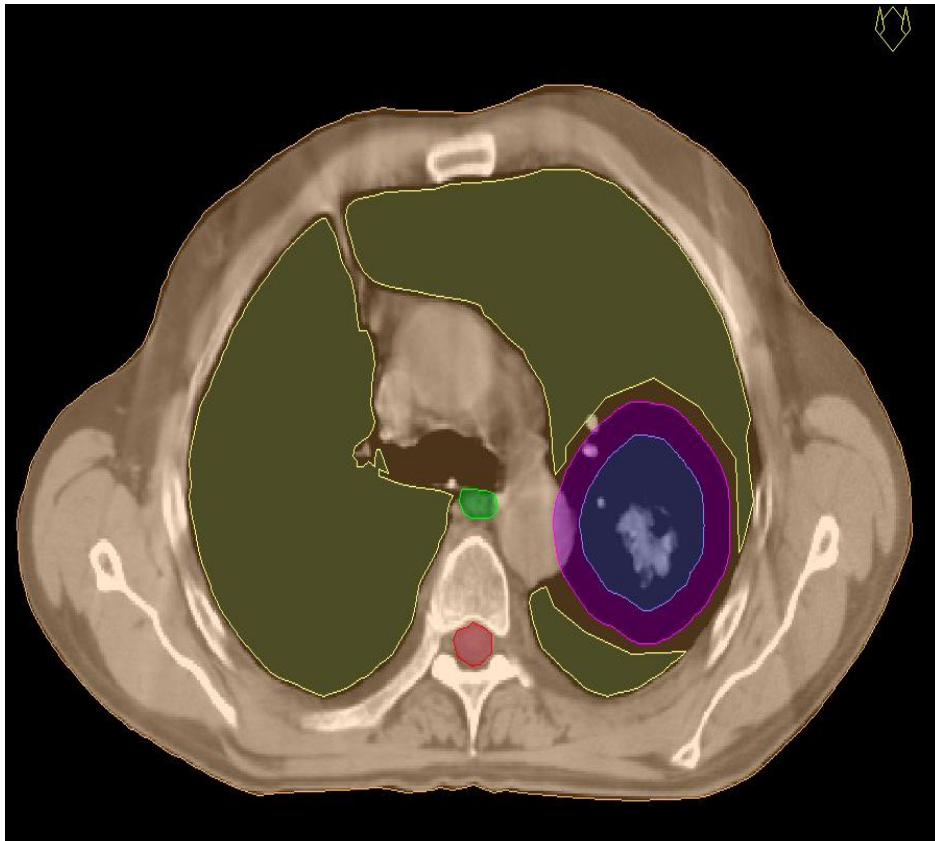


Figura 4: Definición de volumen tumoral y órganos de riesgo.

Para facilitar la definición de los volúmenes de radioterapia, los trabajos 50¹⁶⁹ (ICRU 1993) y 62¹⁷⁰ (ICRU 1999) del ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), propusieron unas definiciones específicas de los diferentes volúmenes, reflejados en la tabla XVI.

Definición de volúmenes de tratamiento

GTV(gross tumor volume)	Enfermedad macroscópica.
CTV (clinical target volume)	Expansión del GTV, para incluir la enfermedad subclínica.
ITV (internal target volume)	Expansión del CTV, para incorporar específicamente el movimiento del tumor dentro del volumen de tratamiento.
PTV (planning target volume)	Expansión del CTV, para incluir el movimiento del volumen diana, variaciones en la posición y otras incertezas. Define el volumen de tratamiento.

 Tabla XVI: Recomendaciones del ICRU 50 y 62 para la definición de volúmenes de tratamiento.

En el plan de tratamiento empleado en el presente ensayo, no se realizó irradiación ganglionar electiva, es decir sólo se irradiaron las áreas ganglionares afectas en el TC (adenopatías con un diámetro axial menor superior a 1 cm) y/o en el PET. Además, se consideró que el GTV era igual al CTV y se definieron dos volúmenes de planificación o PTVs, añadiendo unos márgenes tridimensionales al GTV. Así, el PTV-1; se obtenía mediante la aplicación de unos márgenes automáticos de 15 mm en sentido ántero-posterior y derecha-izquierda y 20 mm en sentido cráneo-caudal. El PTV-2, se obtenía aplicando un margen de 5 mm en sentido ántero-posterior y derecha-izquierda y 10 mm en sentido cráneo-caudal. Las dosis prescritas eran respectivamente de 45-50 Gy al PTV-1 y 65-70 al PTV-2 en sesiones diarias de 1,8Gy /día en los casos que recibían quimioterapia concomitante y en fracciones de 2 Gy/día cuando el tratamiento sistémico era secuencial. Cuando se trataba de un carcinoma de célula pequeña, los volúmenes de planificación se establecían de la misma manera y en cuanto a las dosis se administraban 45-50 Gy al PTV-1 y 55-60 Gy al PTV-2, respectivamente.

Los cálculos dosimétricos fueron realizados mediante el programa informático Helax (Nordion AB, Nucletron, Veenendaal, Holanda) hasta el año 2005 y a partir de ese

momento, mediante Oncentra Master Plan (Nordion AB, Nucletron, Veenendaal, Holanda). Ambos programas emplean para realizar el cálculo; el algoritmo *collapse-cone*.

Los límites de dosis empleados para los diferentes órganos de riesgo, fueron los habituales¹¹⁴. En cada paciente, se optimizaba el plan de tratamiento para intentar que; en el caso del pulmón, el V20 (el porcentaje de volumen de ambos pulmones excluyendo el PTV que recibe 20 Gy) fuese inferior al 25% y que la dosis media pulmonar fuese inferior a 20 Gy¹⁷¹; que el V45 del esófago (el porcentaje de volumen esofágico que recibe 45 Gy) fuese inferior al 40%; y que en el caso de la médula espinal no hubiese ningún punto que recibiese una dosis superior a 45 Gy. Para evaluar el volumen de corazón irradiado, se emplearon los parámetros propuestos por Emami y cols¹¹⁴.

Todos los pacientes recibieron los suplementos de glutamina oral a dosis de 10 gr, 3 veces / día. La administración comenzaba 5 días antes del inicio de la radioterapia, continuaba durante toda la irradiación y proseguía hasta 15 días más después de finalizar la irradiación.

El día que se iniciaba la radioterapia se realizaba una verificación del plan previsto mediante la adquisición de una imagen portal que se comparaba con la imagen digital reconstruida (DRR) obtenida del planificador. Seguidamente, una vez por semana se repetían las imágenes portales para la verificación del tratamiento. La figura 5 muestra la DRR de la planificación del tratamiento previsto y la imagen portal obtenida para la verificación del mismo.

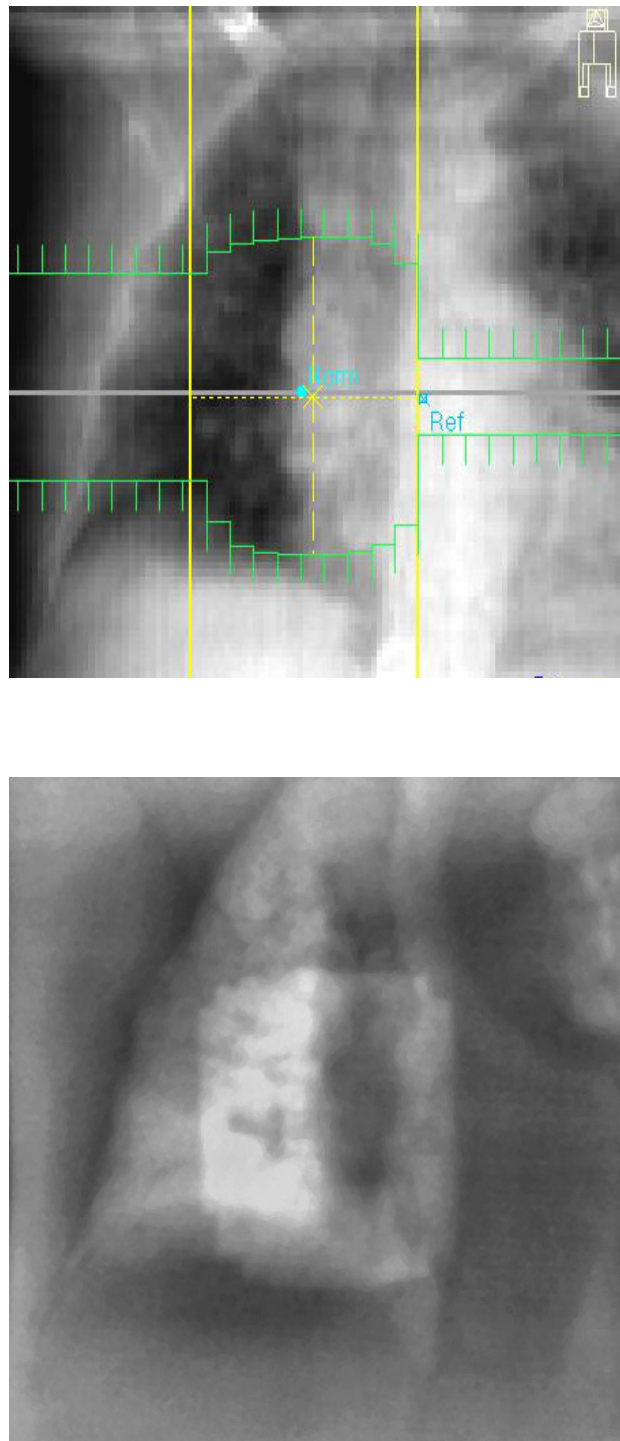


Figura 5: Imagen digital reconstruida e imagen portal para verificación de tratamiento.

Durante el período que duraba el tratamiento, los pacientes fueron visitados al menos una vez por semana para valorar los posibles efectos secundarios derivados del mismo. Una vez finalizada la radioterapia, eran seguidos a las 3-4 semanas para comprobar la evolución de la toxicidad objetivada y una vez que ésta estaba resuelta, se citaban a intervalos de 3 meses los primeros 2 años y posteriormente cada 4-6 meses.

La toxicidad derivada de la radioterapia se recogió siguiendo los criterios de la RTOG/EORTC¹¹³. En el caso de la toxicidad esofágica aguda, principal objeto del presente estudio, los criterios de evaluación han sido descritos con detalle en la introducción de este trabajo. Se desarrolló también un sistema para clasificar de una forma sencilla las necesidades analgésicas máximas (A max) de los pacientes incluidos: 0: no necesidad de analgesia; 1: necesidad de antiinflamatorios; 2: necesidad de opiáceos y 3: necesidad de antiinflamatorios y opiáceos.

Se realizó un primer análisis clasificando a los pacientes en función del esquema terapéutico recibido, es decir en función de si la quimioterapia y la radioterapia se administraban de forma secuencial o concomitante, ya que como se ha mencionado previamente, la administración concurrente de ambos tratamientos disminuye la tolerancia del esófago a la irradiación. La dosis media administrada al PTV-2 en los pacientes que recibían el tratamiento secuencial fue $63,2 \pm 12,2$ Gy y para los tratados de forma concurrente $60,6 \pm 6,2$ Gy. La figura 6 muestra el porcentaje del volumen de esófago que recibió 10, 20, 30, 35, 45, 50, 55, 60 y 70 Gy en función del grupo de tratamiento. Como se puede observar, el volumen de esófago irradiado a lo largo de los diferentes niveles de dosis fue muy similar en ambos grupos.

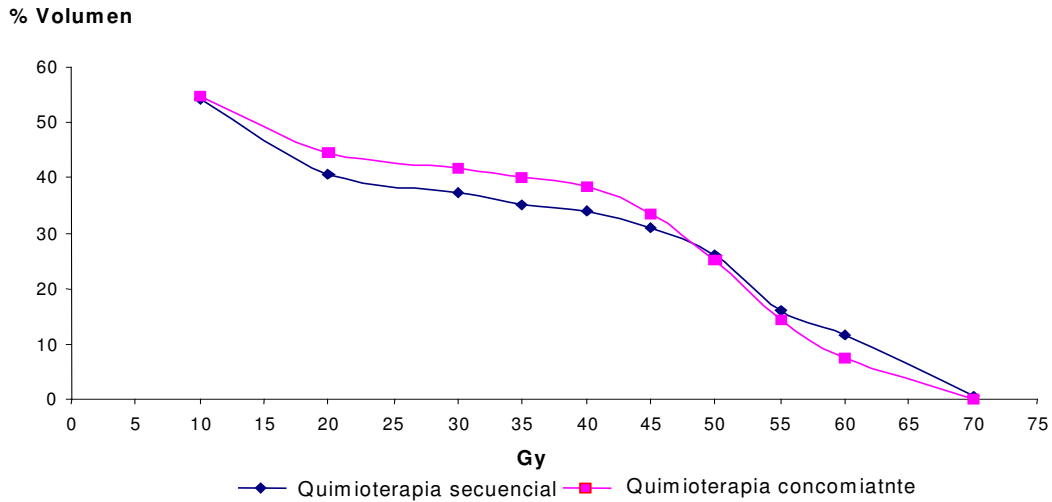


Figura 6: Relación entre la dosis y el volumen de esófago irradiado.

La tabla XVII, correlaciona la dosis de radiación administrada con los grados de esofagitis según los criterios de la RTOG en ambos grupos de tratamiento.

	Quimioterapia secuencial				Quimioterapia concomitante				p
	n (%)				n (%)				
	0	1	2	3	0	1	2	3	
20 Gy	26 (100)	0	0	0	48 (98,0)	0	1 (2,0)	0	0,46
40 Gy	22 (84,6)	1 (3,8)	3 (11,5)	0	30 (61,2)	8 (16,3)	9 (18,4)	2 (4,1)	0,16
60 Gy	20 (76,9)	0	6 (23,1)	0	25 (51,0)	7 (14,3)	15 (30,6)	2 (4,1)	0,07
Fin de RT	19 (73,1)	1 (3,8)	6 (23,1)	0	28 (57,1)	4 (8,2)	14 (28,6)	3 (6,1)	0,40
Grado máximo	19 (73,1)	1 (3,8)	6 (23,1)	0	24 (49,0)	6 (12,2)	16 (32,7)	3 (6,1)	0,16

Tabla XVII: Dosis de radiación y grado de esofagitis según escala RTOG/EORTC.

Como se puede observar, a pesar de que las diferencias en cuanto a toxicidad no son significativas, en el grupo de tratamiento secuencial hay un 73% de los pacientes que

no presentan esofagitis aguda, frente al 49% en el grupo que realiza el esquema concurrente. Así mismo, ningún paciente del primer grupo presenta esofagitis grado III, frente a un 6% con el tratamiento concomitante.

La figura 7, muestra la duración de la esofagitis de grado superior o igual a 2 en ambos grupos de tratamiento. Tal como se evidencia, la duración máxima de la esofagitis de grado superior o igual a 2 fue de 8 semanas, es decir se resolvió a los pocos días de finalizar la irradiación.

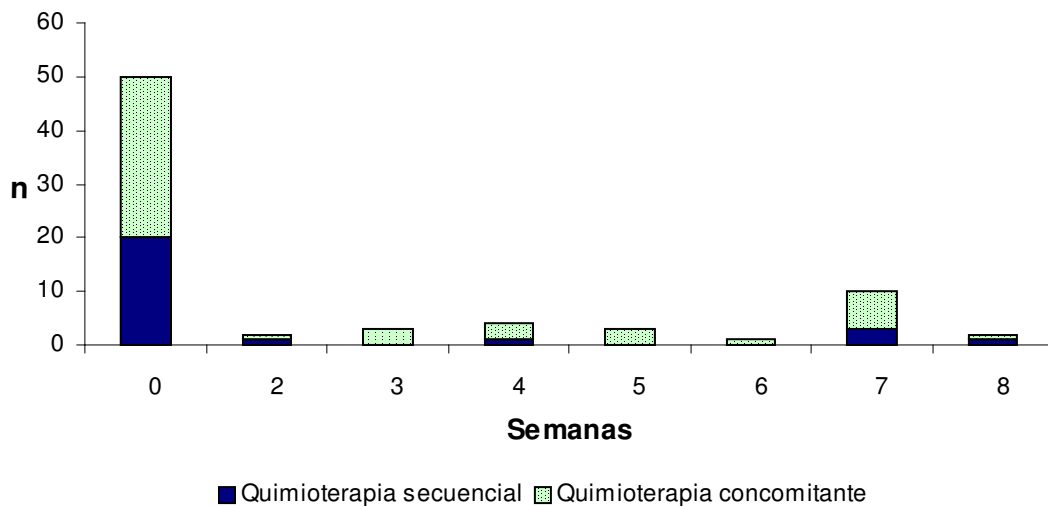


Figura 7: Duración de la esofagitis de grado superior o igual a 2

Si analizamos, las necesidades de analgesia en ambos grupos de tratamiento, y tal como refleja la tabla XVIII, aproximadamente el 77% de los pacientes no precisan analgesia alguna durante el tratamiento secuencial, mientras que si se administran ambos tratamientos simultáneamente, sólo el 49% de los pacientes tolera el tratamiento sin necesidad de analgésicos. Un dato también a destacar es, que un 19,2 % de los pacientes del primer grupo precisaron opiáceos solos o combinados con antiinflamatorios frente al 26,6 % del grupo de tratamiento concurrente.

	Quimioterapia secuencial				Quimioterapia concomitante				p
	n (%)				n (%)				
	0	1	2	3	0	1	2	3	
20 Gy	26 (100)	0	0	0	47 (95,9)	0	2 (4,1)	0	0,96
40 Gy	22 (84,6)	1 (3,8)	0	3 (11,5)	30 (61,2)	11 (22,4)	4 (8,2)	4 (8,2)	0,62
60 Gy	21 (80,8)	1 (3,8)	1 (3,8)	3 (11,5)	25 (51,0)	12 (24,4)	4 (8,2)	8 (16,3)	0,61
Fin de RT	20 (76,9)	1 (3,8)	2 (7,7)	3 (11,5)	31 (63,3)	7 (14,3)	2 (4,1)	9 (18,4)	0,75
Grado máximo	20 (76,9)	1 (3,8)	2 (7,7)	3 (11,5)	24 (49,0)	12 (24,4)	4 (8,2)	9 (18,4)	0,74

Tabla: Dosis de radiación y analgesia máxima. 0: No analgesia; 1: Antiinflamatorios, 2: Opiáceos, 3: combinación de 1 + 2.

De acuerdo con lo referido por otros autores^{115, 116, 117, 118, 119, 120, 121} y tras un primer análisis, los datos expuestos confirman un incremento de la incidencia y del grado de esofagitis aguda y de las necesidades analgésicas cuando la quimioterapia y la radioterapia se administran de forma simultánea. Por tanto los pacientes con un mayor riesgo de presentar esofagitis aguda, a pesar del tratamiento con glutamina, como era previsible fue el grupo que recibió la radioterapia concomitante.

Para evitar el potencial sesgo que esto podría provocar, se decidió proseguir el estudio sólo en este grupo. En estos pacientes es esperable encontrar un mayor beneficio de las estrategias encaminadas a encontrar un factor que nos permita predecir antes del tratamiento el riesgo de toxicidad esofágica aguda y a definir el papel profiláctico que determinados agentes como la glutamina pueden tener sobre dicha toxicidad.

3.2 Analizar el papel de la glutamina como agente preventivo de la toxicidad esofágica aguda secundaria a la radioterapia.

Como se ha expuesto en la introducción del presente trabajo, en la literatura reciente existen diversos estudios que han valorado el potencial efecto protector que sobre la mucosa intestinal y oral puede tener la administración de suplementos de glutamina. Basándonos en estos datos y en los que apoyan el efecto reconocido sobre las células de crecimiento rápido (linfocitos, mastocitos y enterocitos), las células inmunitarias, la síntesis de proreínas, etc, atribuidos a este nutriente, decidimos valorar si el aporte suplementario de glutamina podría disminuir o retrasar la aparición de la toxicidad que sobre la mucosa esofágica, produce la radioterapia. Así como, evaluar la tolerancia y la viabilidad de su administración.

Tal como se ha mencionado, todos los pacientes incluidos en el estudio, recibieron como suplemento nutricional por vía oral, glutamina en polvo (Resource Glutamina, Nestlé Health-Care Nutrition) a dosis de 10 gr /8 horas. El aporte de glutamina comenzó 5 días antes del inicio de la radioterapia y se mantuvo hasta 15 días después de finalizada la misma. Como ya se ha mencionado previamente los datos que se discutirán a partir de ahora hacen referencia únicamente al grupo de pacientes tratados con un esquema de quimio-radioterapia concurrente.

En el análisis realizado con los primeros 49 pacientes tratados con dicho esquema terapéutico no se observó toxicidad esofágica en el 49 % de los casos y cuando esta se presentó; 51,0 % fue de grado superior o igual a 1; 38,8 % de grado superior o igual a 2 y tan sólo se observó un 6,1 % de toxicidad aguda de grado superior o igual a 3. También se detectó, que la toxicidad aguda grave aparecía más tarde de lo descrito en la literatura, ya que hasta los 40 Gy no se recogió ningún caso de esofagitis grado 3, con un pico máximo a la sexta semana. Posteriormente, en el análisis final de los 100 pacientes tratados de forma concurrente, se observó como se resume en la tabla XIX, que los valores recogidos para la toxicidad esofágica (41% sin esofagitis, 59 % de grado superior o igual a 1, 33% de grado superior o igual a 2 y 4% de grado superior o igual a 3, con un pico máximo también a la sexta semana) se mantienen por debajo de lo publicado por otros autores¹¹¹.

	Grado de esofagitis según RTOG/EORTC				Analgesia empleada			
	n=100				n=100			
	0	1	2	3	0	1	2	3
20 Gy	88	11	1	0	87	11	2	0
40 Gy	52	29	17	2	57	31	7	5
60 Gy	51	20	26	3	52	26	9	13
Fin de RT	63	12	21	4	64	20	3	13
Grado máximo	41	26	29	4	46	31	10	13

Tabla XIX: Dosis de radiación, grado de esofagitis según escala RTOG/EORTC y analgesia máxima.

A pesar de que el grado de esofagitis objetivado pueda ser bajo, en el presente trabajo, se consideró importante evaluar no sólo la toxicidad aguda grave, sino también la esofagitis leve y moderada, debido a que en el esófago como en otros órganos en los que existe una barrera protectora contra las agresiones físicas y/o químicas (intestino, vejiga, mucosa oral y menos pronunciado en la piel) que protege a los tejidos subyacentes de la radiación, la esofagitis tardía presenta un componente derivado de la toxicidad aguda (denominado *consequential late effect*) y por tanto, la disminución de la toxicidad aguda puede ser una herramienta útil para tratar de reducir los efectos secundarios tardíos de la radiación sobre el esófago^{172, 173}.

La menor toxicidad objetivada, puede deberse a varios factores;

a) Las dosis de radioterapia empleadas son inferiores a las administradas por otros autores^{120, 129, 130, 131}. En nuestro trabajo tampoco se emplearon estrategias para tratar de incrementar la dosis mediante el empleo de esquemas de radioterapia acelerada hiperfraccionada^{111, 131} que como ya se ha expuesto previamente llevan asociados un incremento de la toxicidad esofágica aguda.

b) El esquema de quimioterapia mayoritariamente administrado, como muestra la tabla XX, fue la combinación de platino y vinorelbina. El trabajo del CALGB 9431⁶⁶, en el que se comparaban tres combinaciones diferentes de cisplatino (80 mg/m²), asociado a un fármaco de nueva generación (vinorelbina 25 mg/m² o gemcitabina 1.250mg/m² o

paclitaxel 225 mg/m²), administrando dos ciclos a dosis plenas, seguidos de dos ciclos con reducción de la dosis (vinorelbina 15 mg/m² o gemcitabina 600 mg/m² o paclitaxel 135 mg/m²) concurrente con la radioterapia, apuntaba que la combinación del platino con vinorelbina presenta una eficacia terapéutica similar con un perfil de toxicidad esofágica menor que la gemcitabina o el paclitaxel (esofagitis de grado superior o igual a 3 : 25% vs 52% y 39%, respectivamente).

Pacientes (n)	Esquemas de quimioterapia
53	Dos ciclos de cisplatino (80 mg/m ² , día 1) y vinorelbina (25 mg/m ² , días 1 y 8) cada 21 días; seguido de radioterapia concurrente con cisplatino (80 mg/m ² , día 1) y vinorelbina (15 mg/m ² , días 1 y 8) cada 21 días.
31	Cisplatino (80 mg/m ² , día 1) y etopósido (100 mg/m ² , días 1, 2 y 3), cada 21 días.
16	Carboplatino (AUC 2-2.5) y paclitaxel semanal (40 mg/m ²).

Tabla XX: Esquemas de quimioterapia concomitante

c) Por último, otra razón podría ser la administración generalizada de suplementos de glutamina oral a una dosis de 30 gr/día, es decir la dosis necesaria en situaciones de estrés metabólico, a todos nuestros pacientes de una forma precoz y mantenida. Lo que sugeriría que el efecto positivo objetivado por algunos autores sobre la mucosa intestinal y oral podría hacerse extensivo a la mucosa esofágica y con ello haber contribuido a reducir tanto la incidencia de la esofagitis aguda como a retrasar su aparición y con ello a una disminución de las necesidades analgésicas de los pacientes. Por tanto la glutamina, podría ser útil como agente preventivo de toxicidad esofágica aguda secundaria a la radio-quimioterapia.

En el análisis inicial de los primeros 75 pacientes incluidos en el estudio piloto, se evaluó también la tolerancia a la glutamina. No se han detectado efectos secundarios atribuibles a dicho nutriente. En los controles semanales, realizados como parte del seguimiento, además de recoger los efectos secundarios objetivados como

consecuencia de la radiación, se valoró el adecuado cumplimiento de la posología prescrita, lo que permite afirmar que es una pauta bien tolerada y confirma la viabilidad de dicho tratamiento.

Este potencial efecto profiláctico sobre la mucosa esofágica con una excelente tolerancia sugerido tras el estudio piloto, unido al hecho de que en la legislación vigente, la glutamina se considera un suplemento nutricional y su administración no presenta riesgos, hizo que a la espera de los resultados de un estudio aleatorizado que confirme el papel de la glutamina como agente preventivo de la toxicidad esofágica, se decidiera continuar con la administración de glutamina oral a todos los pacientes diagnosticados de un cáncer de pulmón, susceptibles de desarrollar esofagitis aguda con mayor probabilidad, es decir en los pacientes tributarios de radio y quimioterapia concomitante.

3.3 Determinar los factores predictivos de la esofagitis aguda radioinducida.

Como se ha expuesto previamente a lo largo del presente trabajo, la adicción de la quimio a la radioterapia, sobre todo, cuando se administran de forma simultánea disminuye de forma clara la tolerancia del esófago a la radiación. También se ha comentado la importancia de la toxicidad esofágica como causante del empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes, lo que en algunos casos, tiene como consecuencia la interrupción del tratamiento, eliminando las posibles ventajas de la administración concurrente de la quimioterapia y la radioterapia. Parece claro, por tanto, que sería muy útil disponer de factores que nos ayuden a predecir qué pacientes presentan un mayor riesgo de padecer toxicidad esofágica secundaria a la radiación. El hecho de que no exista un consenso claro sobre qué factor o factores pueden predecir la aparición de esofagitis, me animó a llevar a cabo el análisis que a continuación se detalla con el objetivo de encontrar dicho parámetro en este grupo de 100 pacientes tratados de una forma homogénea con quimio y radioterapia concomitante.

Para evaluar la esofagitis aguda se analizaron los siguientes parámetros: grado de esofagitis, duración de la esofagitis, analgesia máxima requerida por los pacientes siguiendo los mismos criterios previamente expuestos (A_{max}), grado máximo (G_{max}) e índice de esofagitis (IE).

Como Werner-Wasik y cols¹¹¹, se desarrolló un índice de esofagitis (IE). Se trata de un valor numérico que tiene en cuenta no sólo el grado máximo de esofagitis que presentan los pacientes sino también su duración. Para su cálculo se tuvieron en cuenta los datos de toxicidad recogidos prospectivamente a lo largo de los controles periódicos realizados a los pacientes. El índice se definió según la fórmula:

$$IE = \sum_{n=1}^3 nx AETDn$$

En donde, AETD es la duración de la esofagitis aguda. El índice se obtiene multiplicando la duración en semanas de cada grado de esofagitis por 1, 2 ó 3 en función del correspondiente grado de esofagitis. Así, un paciente que presenta una esofagitis grado 1 durante 2 semanas, grado 2 durante 2 semanas y no presenta esofagitis grado 3, tendría un índice de: $1 \times 2 + 2 \times 2 + 3 \times 0 = 6$.

En la búsqueda de posibles factores predictivos de esofagitis se estudiaron los siguientes parámetros: el porcentaje de volumen esofágico que recibía una dosis ≥ 10 Gy (V10), ≥ 20 Gy (V20), ≥ 30 Gy (V30), ≥ 35 Gy (V35), ≥ 40 Gy (V40), ≥ 45 Gy (V45), ≥ 50 Gy (V50), ≥ 55 Gy (V55) y ≥ 60 Gy (V60); la dosis máxima (Dmax) y la dosis media (Dmedia) administradas al esófago; y el volumen y longitud de esófago irradiado.

Los resultados observados fueron los detallados a continuación: la media de la dosis total administrada al PTV-2 fue $62,0 \pm 4,6$ Gy. La media de la dosis máxima y media administradas al esófago fueron $57,4 \pm 11,5$ Gy y $28,4 \pm 12,2$ Gy, respectivamente. La longitud media de esófago incluida en el PTV-1 fue $13,2 \pm 2,9$ cm con un volumen medio de esófago incluido de $28,6 \pm 9,9$ cc.

Para correlacionar los diferentes parámetros dosimétricos con la duración y el índice de esofagitis se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Como muestra la tabla XXI, sólo el V50 y el V55 alcanzan una correlación estadísticamente significativa con respecto a la duración de la esofagitis, duración de la esofagitis grado 1 y con el índice de esofagitis. La dosis media se asociaba, sólo con la duración de la esofgaitis grado 1 Sin embargo la dosis total administrada, las dosis máxima en esófago y el volumen y la longitud de esófago irradiados no se asociaron con un incremento del riesgo de toxicidad esofágica.

Variable	Duración de la esofagitis		Duración de la esofagitis grado 1		Índice de Esofagitis	
	Coefficiente de correlación	p	Coefficiente de correlación	p	Coefficiente de correlación	p
Dmax	0,063	0,531	0,120	0,232	0,045	0,659
D media	0,120	0,233	0,217	0,030	0,081	0,425
Longitud de esófago	0,036	0,724	0,127	0,209	0,005	0,964
Volumen de esófago	0,023	0,818	0,017	0,866	0,036	0,723
V10	0,056	0,577	0,159	0,115	0,020	0,840
V20	0,094	0,352	0,198	0,048	0,053	0,599
V30	0,127	0,209	0,188	0,061	0,096	0,341
V35	0,122	0,225	0,147	0,145	0,101	0,317
V40	0,149	0,140	0,173	0,084	0,128	0,206
V45	0,188	0,060	0,180	0,074	0,174	0,083
V50	0,238	0,017	0,240	0,016	0,225	0,024
V55	0,222	0,026	0,260	0,009	0,208	0,038
V60	0,128	0,203	0,239	0,017	0,091	0,366

Tabla XXI: Correlación entre los parámetros dosimétricos y la duración de la esofagitis, duración de la esofagitis grado 1 y el índice de esofagitis.

Las posibles correlaciones entre los citados parámetros dosimétricos y la esofagitis aguda (esofagitis de grado superior o igual a 1, esofagitis de grado superior o igual a 2 y esofagitis de grado superior o igual a 3) se realizaron mediante la distribución t-Student. El estudio de su asociación con la analgesia máxima y el grado máximo se evaluó mediante un análisis de varianzas (ANOVA).

Como se resume en la tabla XXII, con respecto a la analgesia máxima; la dosis media, V50, V55 y V60 alcanzaron la significación estadística. No se objetivó ninguna asociación significativa con el grado máximo. El V50 y el V55 fueron los parámetros dosimétricos más correlacionados con la esofagitis grado ≥ 1 en la distribución t-Student.

Variable	A max	G max	Esofagitis de grado superior o igual a 1
Dmax	0,349	0,649	0,240
D media	0,034	0,231	0,284
Longitud de esófago	0,599	0,824	0,772
Volumen de esófago	0,464	0,826	0,943
V10	0,132	0,508	0,461
V20	0,095	0,323	0,266
V30	0,120	0,337	0,214
V35	0,203	0,498	0,273
V40	0,084	0,322	0,190
V45	0,083	0,349	0,156
V50	0,019	0,194	0,058
V55	0,009	0,162	0,068
V60	0,017	0,224	0,285

Tabla XXII: Correlación entre los parámetros dosimétricos y la analgesia máxima, el grado máximo de esofagitis y la esofagitis aguda grado superior o igual a 1.

En resumen, V50 y V55 fueron los parámetros dosimétricos que alcanzaron una asociación significativa. La elección del V50 como mejor factor predictivo de esofagitis aguda se debió a que además era el parámetro mejor correlacionado con el índice de esofagitis y con la duración de la esofagitis.

3.4 Evaluar la capacidad predictiva del parámetro resultante.

Una vez determinado el mejor factor predictor de esofagitis en nuestros pacientes, decidimos evaluar la capacidad del V50 para predecir la esofagitis y la analgesia máxima requerida mediante un análisis con curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). La discriminación describe la habilidad de un test diagnóstico para separar lo pacientes con diferentes diagnósticos o resultados. Demostrar que un test tiene esta capacidad constituye el primer escalón para evaluar el potencial diagnóstico inherente a dicha prueba.

La curva ROC, se define como la relación entre la sensibilidad y los falsos positivos (1-especificidad). Permiten encontrar un punto de corte a lo largo de un trazado continuo que permita predecir la ocurrencia de un objetivo específico (en concreto, en este caso, la esofagitis aguda y la analgesia máxima). Así, en base a ese punto de corte los pacientes serán divididos en dos grupos, (por ejemplo; pacientes con un valor por encima o por debajo del punto de corte determinado). Una vez establecido ese punto de corte se realizó un análisis mediante Chi-cuadrado para verificar si existía una diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la toxicidad esofágica.

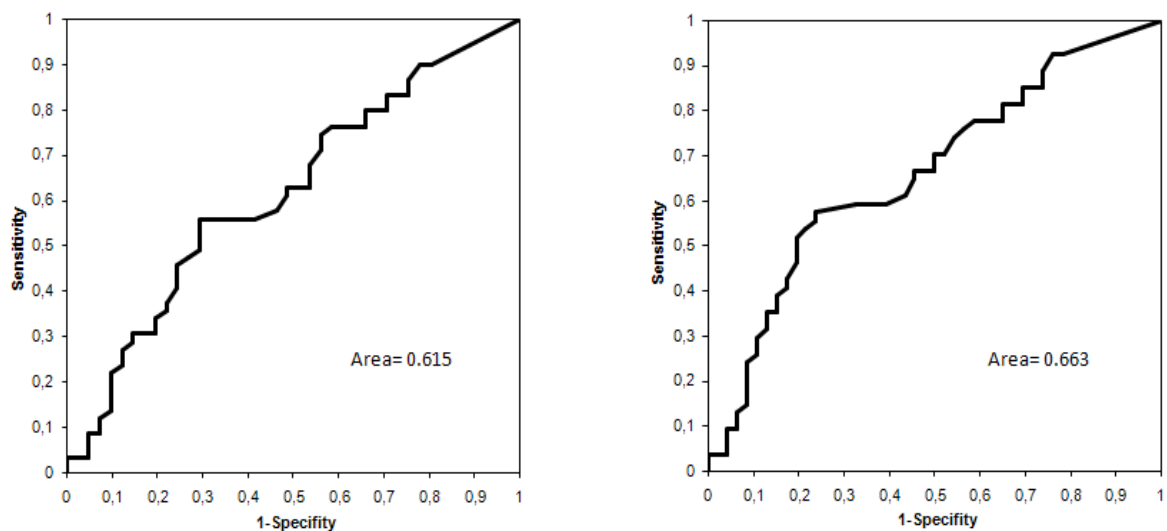


Figura 8: Curvas ROC y sus áreas para el V50 como predictor de esofagitis aguda de grado superior o igual 1 y de analgesia máxima.

Como se puede observar en la figura 8, el área bajo la curva para la esofagitis de grado superior o igual a 1 y para la analgesia máxima fue 0,61 (95% CI; 0,50 a 0,72) y 0,66 (95% CI; 0,55 a 0,77), respectivamente.

En ambas curvas, el 25,5% del volumen del esófago que recibe 50 Gy, respresentaría el punto de corte con la mejor sensibilidad (63% y 67%, respectivamente) y especificidad (51% y 54%, respectivamente).

La especificidad es la proporción de pacientes sin toxicidad aguda que el test identifica correctamente como individuos sanos. En el caso que nos ocupa, nos interesaría que la especificidad fuese alta ya que en las pruebas con una elevada especificidad, la mayoría de los pacientes sanos tendrían un resultado negativo del test (es decir, se reduciría el número de falsos positivos). Sin embargo, el test podría dar un resultado negativo y que el paciente tuviese riesgo de esofagitis. Esta condición, es especialmente importante, si padecer la enfermedad no es una situación amenazante (por ejemplo: esofagitis leve) y sin embargo las consecuencias del diagnóstico, representan serias consecuencias para el pacientes (reducción de la dosis total prevista de radioterapia, cambios en la planificación, etc). Podemos conseguir esa mayor especificidad, si aumentamos el valor del punto de corte (por ejemplo: 30%, 35%) en la curva ROC. La correlación entre ambos puntos de corte y la esofagitis grado ≥ 1 y grado ≥ 2 se evaluó mediante la prueba Chi-cuadrado.

	Esofagitis de grado superior o igual a 1	p	Esofagitis de grado superior o igual a 2	p
V50				
< 30%	47,3%	0,008	25,5%	0,076
≥ 30%	73,3%		42,2%	
V50				
< 35%	50,8	0,029	27,0%	0,095
≥ 35%	73,0%		43,2%	

Tabla XXIII: Correlación de los puntos de corte detectados para el V50 y la esofagitis grado superior o igual a 1 y grado superior o igual a 2.

Como se puede observar en la tabla XXIII, existe una asociación significativa entre el 30 y el 35 % del volumen esofágico que recibe 50 Gy y la esofagitis grado superior o igual a 1. Aunque se evidenció una asociación con la toxicidad grado superior o igual a 2, esta no alcanzó la significación estadística.

Se determinó el 30% como punto de corte, al ser de los dos puntos evaluados el que mostraba además de una mayor significación estadística, una especificidad superior (70%) con una sensibilidad aceptable (53-59%) en ambas curvas ROC.

Conclusiones

La administración concomitante de la radio y la quimioterapia produce un aumento de los efectos secundarios a nivel esofágico respecto a su administración secuencial.

Los suplementos nutricionales de Glutamina oral administrados de forma precoz y mantenida a los pacientes tratados con esquemas de quimio y radioterapia concomitante podrían tener un papel protector sobre la mucosa esofágica, disminuyendo y retrasando la aparición de la esofagitis aguda.

El V50 (% de volumen esofágico que recibe una dosis superior o igual a 50 Gy) es el factor dosimétrico que muestra una mejor correlación con los parámetros de esofagitis aguda analizados: duración de la esofagitis ($p= 0,01$); duración de la esofagitis grado 1 ($p= 0,01$); analgesia máxima requerida ($p= 0,01$); índice de esofagitis ($p= 0,02$) y esofagitis de grado superior o igual a 1 ($p= 0,05$).

El 30 % del volumen de esófago que recibe una dosis superior o igual a 50 Gy, es el factor predictivo asociado de forma significativa con la esofagitis aguda de grado superior o igual a 1 y con la analgesia máxima requerida. Existe una asociación no significativa con la esofagitis aguda de grado superior o igual a 2.

Bibliografía

-
- ¹ Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I non small cell lung carcinoma: smaller volumen and higher doses - a review. *Cancer* 1998; 82: 433-8.
- ² Jeremic B, Shibamoto Y, Acinovic L, et al. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 521-5.
- ³ Slotman BJ, Njo KH, Karim AB. Curative radiotherapy for technically operable stage I non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 33-7.
- ⁴ Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2 N0) non small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 41-4.
- ⁵ Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non small cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 149-54.
- ⁶ Graham PH, Gebiski VJ, Langlands AO. Radical radiotherapy for early non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 261-6.
- ⁷ Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, et al. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional irradiation?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 297-302.
- ⁸ Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective análisis of 149 patients. *Radiother Oncol* 1997; 42: 31-36.
- ⁹ Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P, et al. Involved-field radiotherapy alone for early-stage non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 703-10.
- ¹⁰ Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non small cell lung carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108: 1278-82.
- ¹¹ Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non small cell lung cancer. *Lung cancer* 1999; 26: 137-42.
- ¹² Kaskowitz L, Gram MV, Emani B, et al. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 517-23.

-
- ¹³ Kupelian PA, Komaki R, Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative non small cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 607-13.
- ¹⁴ Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma . Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer* 1999; 86: 265-273.
- ¹⁵ Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
- ¹⁶ Trodella L, Granote P, Valente S et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: Definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2002; 62:11-19.
- ¹⁷ Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, et al. The role of post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: A multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996; 74: 632-639.
- ¹⁸ Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, et al. Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 954-959.
- ¹⁹ Van Houte P, Rocmans P, Smets P, et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer : A controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 983-986.
- ²⁰ Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, et al. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non- small- cell lung cancer (NSCLC): randomized clinical study 1988-1992. *Lung Cancer* 1996; 14: 99-107.
- ²¹ Feng QF, Wang M, Wang LJ, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 925-9.
- ²² Laffitte JJ, Ribet ME, Prevost BM, et al. Postresection irradiation for T2 N0 M0 non-small cell carcinoma: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 830-4.

-
- ²³ Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352: 257-263.
- ²⁴ Munro AJ. What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? *Lancet* 1998; 352: 250-1.
- ²⁵ Bonner J. The role of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non small cell lung carcinoma: seeking to optimize local control and survival while minimizing toxicity. *Cancer* 1999; 86: 195-6.
- ²⁶ Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986; 315: 1377-81.
- ²⁷ Burdett S, Stewart L on behalf of the PORT Meta-analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005; 47: 81-3.
- ²⁸ Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1402-8.
- ²⁹ Machtay M, Lee JH, Sjrager JB, Kaiser LR, Gladstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern post-operative radiotherapy for high risk resected non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3912-7.
- ³⁰ Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and Results Database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006.
- ³¹ Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-1222.
- ³² Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-1461.

- ³³ Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-82.
- ³⁴ Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group Trial: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
- ³⁵ Le Chevalier T, Dunnant A, Arriagada R, et al. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 20S. Abstract 7507.
- ³⁶ Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with Uracil-Tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-1721.
- ³⁷ Winton T, Livingston R, Jonson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
- ³⁸ Strauss G.M, Herndon J.E, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 621S. Abstract 7019.
- ³⁹ Strauss G.M, Herndon J.E, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 18S. Abstract 7007.
- ⁴⁰ Douillard J, Rosell R, Delena M, et al. ANITA: phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-II) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Final results after 70 month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 624S. Abstract 7013.
- ⁴¹ Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- ⁴² Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with Tegafur-Uracil in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4999-5006.

-
- ⁴³ Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G.V, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-3559.
- ⁴⁴ Curran WJ, Jr, Werner-Wasik M. Issues in nonoperative management of locally advanced non-small cell lung cancer. *Oncology (Huntington)* 1998; 12: 60-6.
- ⁴⁵ Turrisi AT, 3rd. Innovations in multimodality therapy for lung cancer. Combined modality management of limited small-cell lung cancer. *Chest* 1993; 103: 56S-59S.
- ⁴⁶ Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874-81.
- ⁴⁷ Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-5.
- ⁴⁸ Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-5.
- ⁴⁹ Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.
- ⁵⁰ Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-64.
- ⁵¹ Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M, et al. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 58.
- ⁵² 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: 417-423.

- ⁵³ Glimelius B, Nordenskjöld B, Kjellén E, et al. and the Swedish Cancer Society Investigation Group. Interactions between chemotherapy, endocrine therapy and radiation. *Acta Oncol* 2002; 41: 635-8.
- ⁵⁴ Trovo 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: 11-15.
- ⁵⁵ 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: 524-530.
- ⁵⁶ Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. 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.
- ⁵⁷ Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. 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.
- ⁵⁸ Rakovitch E, Tsao M, Ung Y, et al. Comparison of the efficacy and acute toxicity of weekly versus daily chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 196-203.
- ⁵⁹ Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004. Issue 4. Art No.:CD002140. Pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002140.pub2.
- ⁶⁰ Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon J.P, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Annals of Oncology* 2006; 17: 473-483.
- ⁶¹ Furuse K, Fukuoka KM, Takada Y, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
- ⁶² Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. Concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: Abstract 2499.

- ⁶³ Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer. A randomised study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87-98.
- ⁶⁴ Pierre F, Maurice P, Gilles R, et al. A randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20. Abstract 1246.
- ⁶⁵ Choy H, Curran WJ, Scott CB, et al: Preliminary report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomized phase II study of three chemo-radiation regimens with paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21. Abstract 1160.
- ⁶⁶ Vokes E, JE Herndon, J Crawford, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB NSCLC: CALGB 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20:4191-8.
- ⁶⁷ Vokes E, Herndon J, Kelley M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) versus CT/XRT alone for regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: initial analysis of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23. Abstract 7005.
- ⁶⁸ Gandara D, Chansky K, Albain K, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non small cell lung cancer: a phase II SWOG 9504. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2004-10.
- ⁶⁹ Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S.Oncology. *J Clin Oncol* 2008 (en prensa)
- ⁷⁰ Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide 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.

- ⁷¹ Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23. Abstract 7014.
- ⁷² Eberhardt W, Willke H, Stamatidis G, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622-34.
- ⁷³ Thomas M, Rube C, Semik M, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1185-93.
- ⁷⁴ Choi NC, Carey RW, Daly W, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 712-22.
- ⁷⁵ Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-450.
- ⁷⁶ Burdett S, Stewart L, Auperin A, et al. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: an update of an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 924-925.
- ⁷⁷ Lee CB, Morris DE, Fried DB, et al. Current and evolving treatment options for limited stage small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 162-172.
- ⁷⁸ Laurie SA, Logan D, Markman BR, et al. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 223-240.
- ⁷⁹ Mira J, Livingstone R, Moore T. Influence of chest radiotherapy in frequency and patterns of chest relapse in disseminated small cell lung carcinoma. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1982; 50: 1266- 1272.
- ⁸⁰ Bunn PA, Litcher 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: 655-662.

-
- ⁸¹ Faivre –Finn C, Lorigan P, West C, et al. Thoracic radiation therapy for limited-stage small cell lung cancer: Unanswered questions. *Clin Lung Cancer* 2005; 7: 23-29.
- ⁸² Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
- ⁸³ 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: 890-895.
- ⁸⁴ Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 701-708.
- ⁸⁵ Turrisi AT III, Kim K, Blue R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-271.
- ⁸⁶ Schild SE, Bonner JA, Sanan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 943-951.
- ⁸⁷ Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
- ⁸⁸ Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-3060.
- ⁸⁹ Movsas B, Moughan J, Komaki R, et al. Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4553-4559.
- ⁹⁰ Bogart JA, Herndon JE II, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Análisis of Cancer and Leucemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460-468.

- ⁹¹ Miller AA, Bogart JA, Watson DM, et al. Phase III trial of paclitaxel-topotecan-etoposide (PTE) followed by consolidation chemoradiotherapy for limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC): CALGB 30002. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23. Abstract 7170.
- ⁹² Langer CJ, Swann S, Werner-Wasik M, et al. Phase I study of irinotecan (Ir) and cisplatin (DDP) in combination with thoracic radiotherapy (RT), either twice daily (45 Gy) or once daily (70 Gy), in patients with limited (Ltd) small cell lung carcinoma (SCLC): Early analysis Of RTOG 0241. Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24. Abstract 7058.
- ⁹³ Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 342-350.
- ⁹⁴ Perry MC, Hendon JE 3rd, Eaton WL, et al. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. J Clin Oncol 1998; 16: 2466-2467.
- ⁹⁵ Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, et al. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. J Clin Oncol 1997; 15: 3030-3037.
- ⁹⁶ Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/ chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1997; 15: 2840-2849.
- ⁹⁷ Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modalito treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1993; 11: 336-344.
- ⁹⁸ Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002; 20: 3054-3060.

- ⁹⁹ Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modalito treatment for limited disease small-cell lung cancer: A London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3823- 3830.
- ¹⁰⁰ Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001; 12: 1231-1238.
- ¹⁰¹ Lebeau B, Urban T, Brechot JM, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1999; 86: 1480-1487.
- ¹⁰² Fried B, Morris D, Hensing T, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4785-4793.
- ¹⁰³ De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 543-552.
- ¹⁰⁴ Bentzen SM, Thames HD. Clinicla evidence for tumor clonogen regeneration: interpretations of the data. *Radiother Oncol* 1991; 22: 161-166.
- ¹⁰⁵ Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 461-473.
- ¹⁰⁶ De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest irradiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057-1063.
- ¹⁰⁷ Pottgen C, Eberhardt W, Stuschke M. Prophylactic cranial irradiation in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 43-50.
- ¹⁰⁸ Auperin A, Arraigada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission: Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.

- ¹⁰⁹ C. Le Pechoux, M. Hatton, A. Kobierska, F. Guichard, et al. Randomized trial of standard dose to a higher dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in limited-stage small cell cancer (SCLC) complete responders (CR): Primary endpoint analysis (PCI99-01, IFCT 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26. Abstract LBA7514.
- ¹¹⁰ Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672
- ¹¹¹ Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D, et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: A Multivariate Analysis of Patients with Lung Cancer Treated with Non-Operative Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 689-696.
- ¹¹² Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: Analysis of 1244 cases from 3 RTOG trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 493-498.
- ¹¹³ Cox JD, Stetz J, Pajak TF, et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-1346.
- ¹¹⁴ Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122.
- ¹¹⁵ Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 469-478.
- ¹¹⁶ Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, et al. Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small cell lung cancer. Long-term follow up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 548-557.
- ¹¹⁷ Hirota S, Tsujino K, Endo M, et al. Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non-small cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 291-295.

- ¹¹⁸ Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3316-3322.
- ¹¹⁹ Kim T H, Cho K H, Pyo H R, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 995-1002.
- ¹²⁰ Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (2): 337-341.
- ¹²¹ Wei X, Liu H, Tucker S, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 100-107.
- ¹²² Garrido P, Massuti T, Morán F, et al. Concomitant chemoradiation plus induction (I) or consolidation (C) chemotherapy (CT) with docetaxel (D) and gemcitabine (G) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p). Results of the randomized SLCG 0008 phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25. Abstract 7620.
- ¹²³ Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Updated analysis of SWOG 0023: A randomized phase III trial of gefitinib versus placebo maintenance after definitive chemoradiation followed by docetaxel in patients with locally advanced stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25. Abstract 7513.
- ¹²⁴ Ball D, Bishop J, Smith J, et al. 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: 267-272.
- ¹²⁵ Choy H, La Porte K, Knill-Selby E, et al. Esophagitis in combined modalito therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 90-96.
- ¹²⁶ Langer CJ. Concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 108-116.
- ¹²⁷ Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 97-103.

- ¹²⁸ Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: Technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 348-356.
- ¹²⁹ Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, et al. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1106-1113.
- ¹³⁰ Patel A, Edelman M, Kwok Y, et al. Predictors of acute esophagitis in patients with non-small-cell lung carcinoma treated with concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1106-1112.
- ¹³¹ Ahn S, Kahn D, Zhou S, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 335-347.
- ¹³² Takeda K, Remoto K, Saito H, et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 626-629.
- ¹³³ Sur RK, Kochhar R, Singh DP. Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol* 1994; 33: 61-63.
- ¹³⁴ Sasse AD, Clark LG, Sasse FC, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 784-791.
- ¹³⁵ Bergstrom J, Furst P, Noree L, et al. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol* 1974; 36: 693-697.
- ¹³⁶ Lacely J, Wilmore D. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990; 48: 297-309.
- ¹³⁷ Vázquez Martínez C. Nuevos nutrientes en nutrición enteral. *Nutr Hosp*. 2000; 15 (supl1): 69-74.
- ¹³⁸ Van Der Hulst R, Kreel B, Von Meyenfeldt M, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341: 1363-1365.

- ¹³⁹ Shewchuk L, Baracos V, Field C, et al. Dietary L-glutamine supplementation reduces the growth of the morris hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. *J Nutr* 1997; 127:158-166.
- ¹⁴⁰ Cao Y, Feng Z, Hoos A, et al. Glutamine enhances gut glutathione production. *JPEN* 1998; 22: 224-227.
- ¹⁴¹ Welbourne T. Ammonia production and glutamine incorporation into glutathione in the functioning rat kidney. *Can J Biochem* 1979; 57: 233-237.
- ¹⁴² Godwin A, Meister A, O'Dwyer P, et al. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3070.
- ¹⁴³ Wolf C, Lewis A, Carmichael J et al. The role of glutathione in determining the response of normal and tumor cells to anticancer drugs. *Biochem Soc Trans* 1987; 15: 728-730.
- ¹⁴⁴ Rouse K, Nwokedi E, Woodliff, et al. Glutamine enhances selectivity of chemotherapy through changes in glutathione metabolism. *Ann Surg* 1995; 221: 420-426.
- ¹⁴⁵ Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990; 66: 62-68.
- ¹⁴⁶ Shou J, Lieberman MD, Hofmann K, et al. Dietary manipulation of methotrexate-induced enterocolitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 307-312.
- ¹⁴⁷ Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, et al. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 290-315.
- ¹⁴⁸ Kozelsky T, Meyers G, Sloan J et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1669-1674.
- ¹⁴⁹ Richards EW, Long CL, Pinkston JA, et al. The role of oral glutamine supplementation in the prevention of radiation-induced enterocolitis in prostate cancer patients. *FASEB J* 1992; 6. Abstract 1680.
- ¹⁵⁰ Bonzzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C. Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: a double-blind randomized study. *Nutrition* 1997; 13: 748-751.

- ¹⁵¹ Daniele B, Perrone F, Gallo C. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2001; 48: 28-33.
- ¹⁵² McCaffery M. Pain control barriers to the use of available information. World Health Organization expert committee on cancer pain relief and active supportive care. *Cancer* 1992; 70:1438-1449.
- ¹⁵³ Van Zaanen HC, Van der Lelie H, Timmer JG, et al. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994; 74: 2879-2884.
- ¹⁵⁴ Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation: *Br J Cancer* 1994; 70: 732-735.
- ¹⁵⁵ Okuno S, Woodhouse C, Loprinzi C, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 258-261.
- ¹⁵⁶ Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998; 83: 1433-1439.
- ¹⁵⁷ Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 339-344.
- ¹⁵⁸ Huang E Y, Wan Leung S, Wang C-J, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Phys* 2000; 46: 535-539.
- ¹⁵⁹ Ziegler T, Benfell K, Smith R, et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN* 1990; 14: 137S-146S.
- ¹⁶⁰ Kouznetsova L, Bijlsma P, Van Leeuwen P, et al. Glutamine reduces phorbol-12,13-dibutyrate induced macromolecular hyperpermeability in HT-29Cl.19^a intestinal cells. *JPEN* 1999; 23: 136-139.
- ¹⁶¹ Ligthart-Melis G C, Van de Poll M C G, Dejong C H C, et al. The route of administration (enteral or parenteral) affects the conversion of isotopically labeled L-[2- ¹⁵N] Glutamine into Citrulline and Arginine in humans. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 343-348.

- ¹⁶² Klimberg VS, Mc Clellan JL. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg* 1996; 172: 418-424.
- ¹⁶³ Daniele B, Perrone F, Gallo C, et al. Oral glutamine in the prevention of fluoracil induced intestinal toxicity: A double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2001; 48: 28-33.
- ¹⁶⁴ García de Lorenzo A, Zaragoza A, García Luna P P, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamina: A systematic review. *Nutrition* 2003; 19: 805-811.
- ¹⁶⁵ Bowden P, Fischer R, Mac MM, et al. Measurement of lung tumor volumes using three-dimensional computer planning software. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3): 566-573.
- ¹⁶⁶ Harris KM, Adams H, Lloyd DCF, et al. The effect of apparent size of simulated pulmonary nodules of using three standard CT window settings. *Clin Radiol* 1993; 47: 241-244.
- ¹⁶⁷ Senan S, De Ruyscher D, Giraud P. Literature based recommendations for treatment planning and execution for high precision radiotherapy in lung cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 139-146.
- ¹⁶⁸ Rodríguez N, Foro P, Sanz X, Algara M. Target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1275-1276.
- ¹⁶⁹ Internacional Comisión on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording, and reporting photon beam therapy, Bethesda, MD: ICRU Report 50, 1993.
- ¹⁷⁰ Internacional Comisión on Radiation Units and Measurements, report no. 62: Prescribing, Recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU, 1999.
- ¹⁷¹ Metha V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 5-24.
- ¹⁷² Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001; 61: 223-231.
- ¹⁷³ Umsawasdi T, Valdivieso M, Barkley HT, et al. Esophageal complications from combined chemotherapy (cyclophosphamide + adriamycin + cisplatin + XRT) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 511-519.

Artículos originales

CLINICAL INVESTIGATION

Lung

PREVENTION OF RADIOCHEMOTHERAPY-INDUCED ESOPHAGITIS WITH GLUTAMINE: RESULTS OF A PILOT STUDY

MANUEL ALGARA, M.D., PH.D.,*† NURIA RODRÍGUEZ, M.D.,* PEDRO VIÑALS, M.D.,*
MARTÍ LACRUZ, M.Sc.,*† PALMIRA FORO, M.D., PH.D.,* ANNA REIG, M.D.,* JAUME QUERA, M.Sc.,*†
JOAN LOZANO, M.D.,* ENRIC FERNÁNDEZ-VELILLA, M.Sc.,* ISMAEL MEMBRIVE, M.D.,* JOSEFA DENGRA,*
AND XAVIER SANZ, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, Hospital de l'Esperança, Institut Municipal d'Assistència Sanitaria (IMAS), Barcelona, Spain; and †Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Purpose: To assess the usefulness of oral glutamine to prevent radiochemotherapy-induced esophagitis in patients with lung cancer, and to determine the dosimetric parameter predictive of esophagitis.

Methods and Materials: Seventy-five patients were enrolled; 34.7% received sequential radiochemotherapy, and 65.3% received concomitant radiochemotherapy. Every patient received prophylactic glutamine powder in doses of 10 g/8 h. Prescribed radiation doses were 45–50 Gy to planning target volume (PTV)1 (gross tumor volume plus wide margins) and 65–70 Gy to PTV2 (reduced margins). The primary endpoint was the incidence of Grade 2 or greater acute esophagitis.

Results: No patient experienced glutamine intolerance or glutamine-related toxicity. Seventy-three percent of patients who received sequential chemotherapy and 49% of those who received concomitant chemotherapy did not present any form of esophagitis. V50 was the dosimetric parameter with better correlation between esophagitis and its duration. A V50 of $\leq 30\%$ had a 22% risk of esophagitis Grade ≥ 2 , which increased to 71% with a V50 of $> 30\%$ ($p = 0.0009$).

Conclusions: The use of oral glutamine may have an important role in the prevention of esophageal complications of concomitant radiochemotherapy in lung cancer patients. However, randomized trials are needed to corroborate that effect. V50 is the dosimetric parameter with better correlation with esophagitis grade and duration. © 2007 Elsevier Inc.

Radiotherapy, Esophagitis, Glutamine, Acute effects.

INTRODUCTION

Acute esophagitis is a very common complication of radiotherapy in thoracic malignancies and may be a dose-limiting toxicity (1). The use of more effective regimens combining concomitant radiation and chemotherapy has resulted in increased incidence and severity of this toxicity (2–6). To lessen this effect, doses to the esophagus have been minimized by the use of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) or intensity-modulated radiotherapy (7), but toxicity could not be effectively avoided because the proximity of the esophagus target tumor volumes precludes that possibility. A substance able to decrease aggression to the esophagus would be very valuable, given that lung cancer remains the main cause of cancer death in developed countries.

Glutamine is the most abundant free amino acid (50%) in all human tissues (8). The first experimental animal studies showed that in critical situations, glutamine supplements may be useful because they improve immunity. Subse-

quently, many human studies (most of them uncontrolled) showed that the use of supplemental glutamine resulted in beneficial effects on nitrogen metabolism, immunologic parameters, and some nutrition indicators (9). In patients with cancer, marked glutamine depletion develops over time; cancer cachexia is marked by massive depletion of skeletal muscle glutamine. This can have a negative impact on the function of host tissues that depend on adequate stores of glutamine for optimal functioning (*e.g.*, intestinal epithelial cells [10] and lymphocytes [11]). Furthermore, the extent of normal tissue damage from radiation or chemotherapy may be influenced by the presence of adequate tissue glutamine stores. Both of these facts support a possible therapeutic role for glutamine in the prevention of host normal tissue toxicity during cancer treatment.

It has been demonstrated that glutamine is effective in reducing the severity of radio- and chemotherapy-induced mucosal injury of bowel in rats. In animal models, glutamine

Reprint requests to: Manuel Algara, M.D., Ph.D., Institut d'Oncologia Radioteràpica, Institut Municipal d'Assistència Sanitaria, c/ San José de la Montaña 12, Barcelona 08024, Spain. Tel: (+34) 93-367-4144; Fax: (+34) 93-367-4271; E-mail: malgara@imas.imim.es

The first two authors contributed equally to this work.

Conflict of interest: none.

Received Oct 19, 2006, and in revised form March 8, 2007.

Accepted for publication March 9, 2007.

supplementation before or after whole abdominal irradiation seems to inhibit bacterial translocation and decreases the likelihood of both acute and chronic toxic radiation effects on the lower intestine (12–14).

Glutamine supplementation resulted in less weight loss, increased mucosal weight of the jejunum and colon, and a lower incidence of bacteremia among rats treated with methotrexate (15). In a randomized pilot study, Huang *et al.* (16) showed that glutamine supplementation can decrease radiotherapy-induced esophagitis in patients with head-and-neck neoplasia. For all these reasons, we decided to conduct a prospective study to assess the relief of symptoms, feasibility, and toxicity profile of oral glutamine in patients with lung cancer eligible for radical radiochemotherapy. The primary endpoint was the incidence of Grade ≥ 2 acute esophagitis, and our second objective was to determine the dose–volumetric parameter predictive of esophagitis in patients treated with glutamine.

METHODS AND MATERIALS

From May 2004 to February 2006, all patients diagnosed with lung cancer and eligible for radical radiochemotherapy were enrolled in this prospective study. The total number was 75 patients, of whom 26 (34.7%) had previously received sequential chemotherapy and 49 (65.3%) received concomitant radio- and chemotherapy (Table 1). Inclusion in either treatment arm was based on age, general condition, and tumor histologic type and stage. Table 2 shows the characteristics of patients and tumors. The most frequently seen stage across groups was Stage III.

We used the same procedure for the measurement of the volume of the primary tumor and involved lymph nodes described by Bowden *et al.* (17). All CT images were acquired with the patient in the radiation treatment position (supine with both arms above the head). The scans were obtained with a slice thickness of 5 mm and interslice spacing of 5 mm throughout the volume containing the tumor. Beyond this region, slices with a thickness of 10 mm were acquired to encompass the entire volume of both lungs. No contrast enhancement was used. The primary tumor was delineated using lung L/W settings (window 1600 Hounsfield units [HU], level –600 HU) and the pathologic lymph nodes using mediastinum L/W settings (window 400 HU, level 40 HU).

Since November 2005, CT–CT (18) and CT–positron emission tomography fusion techniques were implemented. Contouring of target volumes and normal organs (esophagus, spinal cord, and lung)

Table 1. Concurrent chemotherapy types

Patients (n)	Chemotherapy schedule
16	Cisplatin (80 mg/m ² , Day 1) and etoposide (100 mg/m ² , Days 1–3), every 21 days.
21	Two cycles of cisplatin (80 mg/m ² , Day 1) and vinorelbine (25 mg/m ² , Days 1, 8) every 21 days; followed by radiation with concurrent cisplatin (80 mg/m ² , Day 1) and vinorelbine (15 mg/m ² , Days 1, 8) every 21 days.
8	Carboplatin (AUC 2–2.5) and weekly paclitaxel (40 mg/m ²).
4	Unknown

Abbreviation: AUC = area under the curve.

was carried out on each slice. The external esophagus surface was contoured on each axial plane of the planning CT scan from the level of the lower end of the cricoid cartilage to the gastroesophageal junction.

Elective nodal irradiation was never performed. Therefore, in our protocol gross tumor volume and clinical target volume were identical. Two planning target volumes (PTVs) were subsequently defined: PTV1, with automatic 15-mm margins in anteroposterior and right–left directions and 20 mm in the cranial–caudal direction; and PTV2, with a 5-mm margin in anteroposterior and right–left directions and 10 mm in the cranial–caudal direction. Prescribed doses were 45–50 Gy to PTV1 and 65–70 to PTV2 at fractions of 1.8 Gy for cases with concomitant chemotherapy and 2-Gy fractions for the rest. Treatment planning and dosimetric calculations were obtained using a Helax workstation (Nordion AB, Nucletron, Veenendaal, The Netherlands) until 2005 and then switched to an Oncentra Master Plan (Nordion AB, Nucletron, Veenendaal, The Netherlands). Maximum acceptable doses for dose-limiting organs were the usual (19, 20); thus, in the case of the lung, a maximum pulmonary V20 of 25% was used, with a mean dose of <20 Gy; esophageal V45 <40%, V55 <28%. The maximum dose for the spinal cord was 45 Gy. Standard treatment techniques were used: anterior and posterior fields and oblique fields with filters and conformation with individualized Cerrobend blocks (Cerrobend; NCB Iberia SA, Barcelona, Spain) when necessary. The initial day of treatment field location was confirmed by comparing the digitally reconstructed radiograph and the portal image. Each week a series of portal images were acquired to verify the technique.

All patients received prophylactic glutamine powder (Novartis, Madrid, Spain) at a dose of 30 g/day (10 g, three times daily, orally in water or juice during meals). This treatment was started on Day 5 before radiotherapy initiation and continued for 15 days after radiotherapy was completed. During the radiotherapy course, patients were seen at least once per week or more often as needed for evaluation and treatment of complaints. After completion of 3D-CRT, patients were followed up every 3 to 4 weeks until the acute radiation reaction subsided and then at 3-month intervals for the first 2 years and subsequently every 4 to 6 months. Follow-up evaluations consisted of a history and physical examination. During the first 2 years, chest X-rays were obtained at intervals of 3–6 months. Computed tomography scans of the chest were obtained at 6 and 12

Table 2. Patient and tumor characteristics

Characteristic	All	Sequential chemotherapy	Concomitant chemotherapy
Age (y)	65.2 ± 11.2	72.2 ± 8.7	61.6 ± 10.6
Number (%)	75 (100)	26 (34.7)	49 (65.3)
Gender			
Men	68 (90.7)	23 (88.5)	45 (91.8)
Women	7 (9.3)	3 (11.5)	4 (8.2)
Histology			
Non–small-cell	59 (71.4)	24 (92.3)	35 (61.4)
Small cell	16 (28.6)	2 (7.7)	14 (28.6)
Stage			
IIA	1 (1.3)	1 (3.8)	—
IIB	9 (12.0)	5 (19.2)	4 (8.2)
IIIA	13 (17.3)	7 (26.9)	6 (12.2)
IIIB	35 (46.7)	11 (42.3)	24 (49.0)
IV	1 (1.3)	—	1 (2.0)
Localized	16 (21.3)	2 (7.7)	14 (28.6)

Values are number (percentage) or mean ± standard deviation.

Table 3. Radiation Therapy Oncology Group scoring criteria for acute esophagitis

Score	Description
0	No change in baseline
1	Mild dysphagia or odynophagia; may require topical anesthetic, nonnarcotic agents, or soft diet
2	Moderate dysphagia or odynophagia, may require narcotic agents or puree/liquid diet
3	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss (>15% for pretreatment baseline) requiring nasogastric feeding tube; i.v. fluids or hyperalimentation
4	Complete obstruction, ulceration, perforation, or fistula
5	Death

months after treatment completion, or earlier if clinically indicated. Acute esophageal toxicity was graded by Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria (Table 3) (21).

For the statistical analysis (22, 23) describing the categorical variables frequency distribution was used, whereas for the quantitative variables mean and standard deviation were used (mean \pm standard deviation). To compare frequency we used the chi-square test, and for means we applied Student's *t* test or Spearman's correlations.

RESULTS

No patient experienced glutamine intolerance or glutamine-related toxicity. Of the 75 patients included in the study, 43 (57.3%) did not present any grade of esophagitis during or after treatment. Tables 4 and 5 show the grade of esophagitis and the analgesia used according to the use of sequential or concomitant chemotherapy. As can be seen, up to 40-Gy doses no cases of clinically significant esophagitis were observed, and during follow-up only 3 patients presented esophagitis Grade 3. Of the patients who received sequential chemotherapy or concomitant chemotherapy, 73.1% and 49%, respectively, presented no esophagitis. And 76.9% and 49% of the patients, respectively, received no analgesia during the treatment period. Although there were differences between the two arms, none were statistically significant. Eighteen patients were given opiates at some point (fentanyl transdermal patch), 5 (19.2%) in the sequential chemotherapy arm and 13 (26.5%) in the concomitant chemotherapy arm. Figure 1 shows the duration of esophagitis Grade 2 to 3. As shown, maximum duration was 8 weeks. Any patient

was hospitalized, and in any case the radiation treatment was interrupted for esophagitis.

The mean total dose administered to PTV2 was 61.5 ± 8.8 Gy for all patients. For all patients who did not receive concomitant chemotherapy, the dose was 63.2 ± 12.2 ; and for those patients who did, the dose was 60.6 ± 6.2 Gy. Mean esophageal length included in the PTV was 12.3 ± 2.8 cm, and esophageal volume was 28.9 ± 9.5 cm³. Figure 2 shows the percentage area of the esophagus receiving 10, 20, 30, 35, 45, 50, 55, 60, and 70 Gy, classified according to whether or not concomitant chemotherapy was used. To correlate the grade of esophagitis with the radiation dose to the esophagus, the Spearman test was used. To avoid a potential bias of sequential or concomitant chemotherapy administration, the analysis was conducted only in the concomitant chemotherapy arm, because this group presented more cases of esophagitis. The parameters that showed a correlation with the grade of esophagitis were V45 and V50 (Table 6). To determine whether such correlation held in more severe cases of esophagitis (*i.e.*, with significant symptoms and requiring treatment), the condition was classified into two groups: Grades 0 to 1 ($n = 30$) and Grades 2 to 3 ($n = 19$). Means were compared using Student's *t* test (Table 7). As can be seen, parameters V30, V35, V40, V45, and V50 reached statistical significance. However, that significance is stronger in parameters V45 and V50. Finally, the correlation between Grade 2 and Grade 3 esophagitis duration and the dose applied to the esophagus was assessed (Table 8). As in the previous case, parameters V30, V35, V40, V45, and V50 reached statistical significance, especially parameters V45 and V50.

Last, the curve was adjusted for experimental data from V50 and for the development of Grade 2 to 3 esophagitis (Fig. 3). V50 was used because this was the dosimetric parameter with better correlation between esophagitis and its duration. If V50 was $\leq 30\%$ there was a 22% risk of esophagitis, which increased to 71% with a V50 of $>30\%$ ($p = 0.0009$).

DISCUSSION

Acute esophagitis is a dose-limiting toxicity for irradiation of thoracic malignancies, especially in cases of lung cancer. This acute reaction can cause significant morbidity from

Table 4. Radiation dose and grade of esophagitis

	Sequential chemotherapy				Concomitant chemotherapy				<i>p</i>
	0	1	2	3	0	1	2	3	
20 Gy	26 (100)	0	0	0	48 (98.0)	0	1 (2.0)	0	0.463
40 Gy	22 (84.6)	1 (3.8)	3 (11.5)	0	30 (61.2)	8 (16.3)	9 (18.4)	2 (4.1)	0.165
60 Gy	20 (76.9)	0	6 (23.1)	0	25 (51.0)	7 (14.3)	15 (30.6)	2 (4.1)	0.071
End of radiotherapy	19 (73.1)	1 (3.8)	6 (23.1)	0	28 (57.1)	4 (8.2)	14 (28.6)	3 (6.1)	0.400
Highest grade	19 (73.1)	1 (3.8)	6 (23.1)	0	24 (49.0)	6 (12.2)	16 (32.7)	3 (6.1)	0.163

0, 1, 2, 3 = grades of esophagitis according to Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Values are number (percentage).

Table 5. Radiation dose and analgesia

	Sequential chemotherapy				Concomitant chemotherapy				<i>p</i>
	0	1	2	3	0	1	2	3	
20 Gy	26 (100)	0	0	0	47 (95.9)	0	2 (4.1)	0	0.96
40 Gy	22 (84.6)	1 (3.8)	0	3 (11.5)	30 (61.2)	11 (22.4)	4 (8.2)	4 (8.2)	0.62
60 Gy	21 (80.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (11.5)	25 (51.0)	12 (24.4)	4 (8.2)	8 (16.3)	0.61
End of radiotherapy	20 (76.9)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.5)	31 (63.3)	7 (14.3)	2 (4.1)	9 (18.4)	0.75
Highest grade	20 (76.9)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.5)	24 (49.0)	12 (24.4)	4 (8.2)	9 (18.4)	0.74

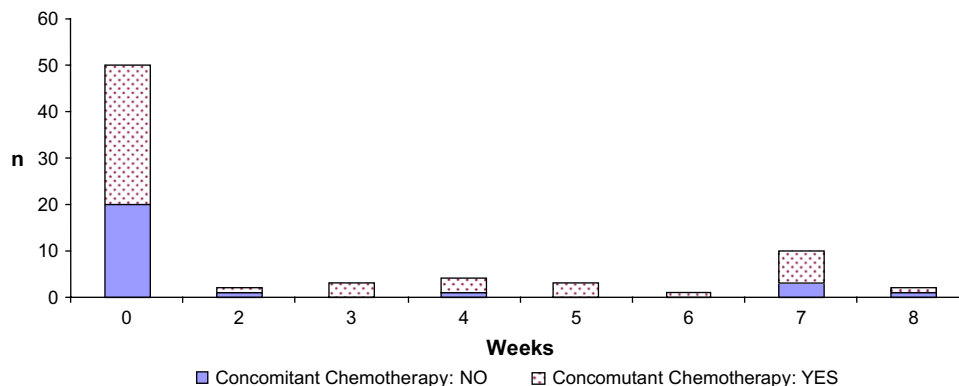
0 = no analgesia; 1 = anti-inflammatory agents; 2 = opiates; 3 = combination of 1 and 2.
Values are number (percentage).

dehydration and weight loss that can lead to treatment interruptions, thus making it difficult to reach the prescribed doses. Currently there are no universally accepted measures to reduce that toxicity. Further improvements may be obtained with more sophisticated technology, such as 3D-CRT, intensity-modulated radiotherapy, and incorporation of positron emission tomography information in radiation treatment planning. Another strategy involves the use of sucralfate (24) or Etyhol (25) in preventing this toxicity.

Glutamine is the most abundant amino acid in free blood (8). Glutamine is a “nitrogen rich” amino acid, and this characteristic underlies its critical role as a nitrogen transporter, providing precursor nitrogen for the synthesis of purines and pyrimidines. It is one of the most important substrates for ammoniogenesis, not only in the gut, but also in the kidney as well as for rapidly proliferating cells and immune cells. The significance of glutamine to metabolic homeostasis becomes evident during periods of stress, when it becomes a conditionally essential amino acid (9).

Glutamine is mainly formed in the skeletal muscle and is released in increasing amounts during catabolism into the circulation to be chiefly taken up as a preferred energy substrate by the splanchnic area, liver, and immunocompetent cells. In hypermetabolic states (*e.g.*, major surgery, cranioccephalic trauma, sepsis), there is glutamine depletion due to elevated utilization mediated by cortisol, epinephrine, glucagon, and some cytokines, and this cannot be compensated by increased production. Under such conditions glutamine can be an essential nutrient, and its deficit compromises the immunologic function, acid–base balance, and enterocyte integrity, thus

facilitating bacterial translocation (12). The recent literature includes studies supporting and refuting the benefits of glutamine supplementation to prevent enteritis secondary to chemotherapy and radiotherapy. Bonzzetti *et al.* (26) did not find significant differences in terms of incidence and severity of doxifluridine-induced diarrhea in a study with 65 patients who received 30 g of glutamine vs. no supplementation. Daniele *et al.* (27), on the other hand, showed a decrease in 5-fluorouracil-associated diarrhea in a randomized study with 70 patients who received 18 g/day of glutamine vs. placebo. In terms of irradiation trials, the study reported by Kozelsky *et al.* (28), in which 129 patients undergoing pelvic or abdominal irradiation were randomized to oral glutamine (4 g b.i.d.) or placebo, found no significant differences in terms of diarrhea incidence, intensity, or severity. Meanwhile other research was conducted to determine whether glutamine supplementation might play a protective role in chemotherapy-induced oral mucositis. Van Zaanen *et al.* (29), Jebb *et al.* (30), and Okuno *et al.* (31) were not able to show significant differences in favor of glutamine-treated groups. Anderson (32, 33), on the other hand, has proved that glutamine reduces oral mucositis severity and duration even in patients who received autologous bone marrow transplant. In a randomized study by Huang *et al.* (16), it was demonstrated that oral glutamine prevented oral mucositis onset in patients treated with irradiation for head-and-neck neoplasia. Recently Cerchiatti *et al.* (34), in a randomized double-blind study demonstrated that i.v. administration of L-alanyl-L-glutamine prevents radiochemotherapy-induced mucositis in patients with head-and-neck neoplasia.

Fig. 1. Duration of esophagitis Grade ≥ 2 .

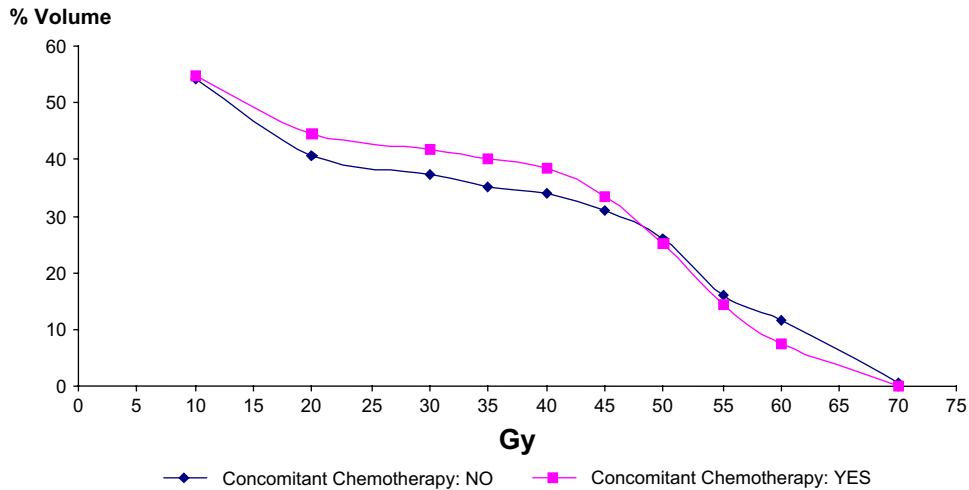


Fig. 2. Dose-esophageal volume relationship.

Normal dietary glutamine intake is approximately 1 g/day; the rest is synthesized by muscle. During periods of severe metabolic stress or catabolic insult, 20–40 g/day of glutamine may be required to maintain homeostasis.

Supplemental glutamine can be administered enterally or parenterally. Although glutamine is similarly metabolized, enteral administration seems to provide an enhanced gut protective effect (35). Standard pills or capsules are expensive and contain very small amounts of glutamine (500–1000 mg) relative to the daily dosages shown to be effective (30 g). Powdered glutamine is the supplement of choice because it is cost effective, easy to use, well absorbed, and well tolerated (36, 37). In terms of administration duration, Anderson *et al.* (32) have suggested that for the amelioration of esophagitis associated with chemotherapy and radiation, glutamine be provided not only during treatment but for at least 2 weeks after the completion of treatment. According to other investigators' opinions (16), early glutamine supplementation to repair the damage caused by radiotherapy may contribute to delay or prevent the development of Grade ≥ 3 mucositis.

In the present study, high doses of glutamine were used: 10 g/8 h starting a few days before irradiation until 15 days after

treatment to prevent acute esophagitis in patients with lung cancer and treated with radiochemotherapy, both sequential and concomitant. As expected, in the sequential chemotherapy arm no cases of Grade 3 esophagitis were seen (Table 4). As has been described previously, sequential chemotherapy administration does not significantly increase the risk of severe esophagitis (38, 39). Dillman *et al.* (40) reported the results of a randomized trial comparing induction chemotherapy with cisplatin–vinblastine followed by radiotherapy (60 Gy) vs. radiotherapy alone (60 Gy), and the incidence of acute esophagitis (<1%) was similar in both arms. These incidences were similar in the comparable arms of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 8808 study (41). In 1998, Byhardt *et al.* (38) described the toxicity results from five RTOG trials for patients with lung cancer using radiation- and cisplatin-based chemotherapy. In these trials, patients were classified into three groups according to their treatment: (1) neoadjuvant chemotherapy and definitive radiation, (2) neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation, and (3) concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiation. The incidence of Grade ≥ 3 acute esophagitis was 1.3%, 6%, and 34%, respectively. According

Table 6. Correlation between dose to the esophagus and maximum grade of esophagitis in the 49 patients in the concomitant chemotherapy arm

Dose to esophagus	Correlation coefficient	<i>p</i>
V10	0.146	0.317
V20	0.170	0.244
V30	0.197	0.175
V35	0.215	0.138
V40	0.246	0.088
V45	0.302	0.035*
V50	0.338	0.017*
V55	0.258	0.074
V60	0.010	0.946
V70	−0.139	0.342

* *p* < 0.05.

Table 7. Correlation between dose to the esophagus and maximum esophagitis Grade ≥ 2 in the concomitant chemotherapy arm

Dose to esophagus	Grade 0 to 1 esophagitis (<i>n</i> = 30)	Grade 2 to 3 esophagitis (<i>n</i> = 19)	<i>p</i>
V10	51.3 ± 23.3	60.2 ± 14.2	0.104
V20	40.6 ± 25.6	50.7 ± 13.1	0.074
V30	37.1 ± 24.7	48.8 ± 14.2	0.040*
V35	35.4 ± 24.4	47.9 ± 15.0	0.031*
V40	33.3 ± 23.8	46.4 ± 15.0	0.023*
V45	27.7 ± 20.0	42.3 ± 15.2	0.006*
V50	19.6 ± 18.2	34.3 ± 18.2	0.009*
V55	11.1 ± 15.4	20.0 ± 18.7	0.093
V60	7.0 ± 14.4	8.3 ± 12.6	0.741
V70	0.2 ± 0.9	0 ± 0	0.326

Values are mean ± standard deviation.

* *p* < 0.05.

Table 8. Correlation between dose to the esophagus and Grade ≥ 2 esophagitis duration in the 49 patients in the concomitant chemotherapy arm

Dose to esophagus	Correlation coefficient	<i>p</i>
V10	0.237	0.101
V20	0.237	0.101
V30	0.288	0.045*
V35	0.299	0.037*
V40	0.327	0.022*
V45	0.380	0.007*
V50	0.398	0.005*
V55	0.211	0.146
V60	-0.045	0.758
V70	-0.111	0.449

* *p* < 0.05.

to the investigators, these significant differences may be attributed to the wide variety and heterogeneity of treatment techniques and chemotherapy regimens used.

The analysis of 207 patients with lung cancer who received definitive radiotherapy or chemoradiation at Washington University (42) showed that concomitant chemotherapy and the maximal point dose to the esophagus >58 Gy were significantly associated with the risk of Grade ≥ 3 acute esophagitis. Hirota *et al.* (43) observed esophagitis Grade 3 (endoscopically confirmed) in 27% of patients treated with concomitant chemoradiotherapy but no cases among patients treated with radiotherapy alone. Choy *et al.* (44) reported a 46% incidence of acute Grade ≥ 3 esophagitis during treatment with concurrent administration of weekly carboplatin-paclitaxel and radiotherapy (66 Gy, 2 Gy/day). In patients receiving concomitant radiochemotherapy, Wei *et al.* (45) observed 93% Grade ≥ 1 acute esophagitis, and 20.5% Grade ≥ 3 . The highest grade of esophagitis appeared at Week 3. In our study, 51% of patients had esophagitis Grade ≥ 1 and 6% Grade ≥ 3 . The highest grade appeared at Week 6 (Table 4). These figures are lower than those reported by other investi-

gators who did not use prophylactic glutamine. There was delayed onset of symptoms as well.

The association between the dose–volume histograms and the risk of acute esophagitis has been evaluated by several groups. Interpretation and comparison of data among these studies are rather difficult for many reasons. First, different scoring criteria for esophageal toxicity and different endpoints were used. Second, no standard exists regarding the technique, dose, and fractionation schemes of thoracic radiation and the guidelines for evaluating dose–volumetric parameters.

In our study, for example, we did not perform elective nodal irradiation. However, the percentages of esophageal volume in terms of V40, V45, V50, V55, and V60 are similar to those used by other investigators (43) (Fig. 2). In the present study, dose–volumetric parameters showing the highest correlation with the grade of esophagitis and its duration were V45 and V50 (Tables 6–8), as was the case in the study by Hirota *et al.* (43). In the studies by Bradley *et al.* (46) and Kim *et al.* (47), the parameter with better correlation is V60. Those differences may be attributed to the effect of glutamine and to the fact that in Bradley's study (46) 53% of patients did not receive chemotherapy, 22% received sequential chemotherapy, and only 25% received concomitant chemotherapy. In our study, 65% of patients received concomitant chemotherapy (Table 2). McGuire *et al.* (48) did not find a significant association between any dosimetric parameter and esophagitis. Rosenman *et al.* (49) conclude that the esophagus length >13.5 cm receiving more than 40 Gy and 60 Gy were significantly associated with higher incidence of severe acute toxicity. Singh *et al.* (42) advocates for maximum doses to the esophagus, so if more than 58 Gy are applied, this constitutes a risk factor as well. Wei *et al.* (45) conclude that the most important factor in the development of esophagitis Grade ≥ 3 is V20. In our study, the parameter with better correlation with esophagitis and its duration is V50. As can be seen, there is no consensus in terms of which parameter shows better correlation with the development of clinically relevant esophagitis. So, more

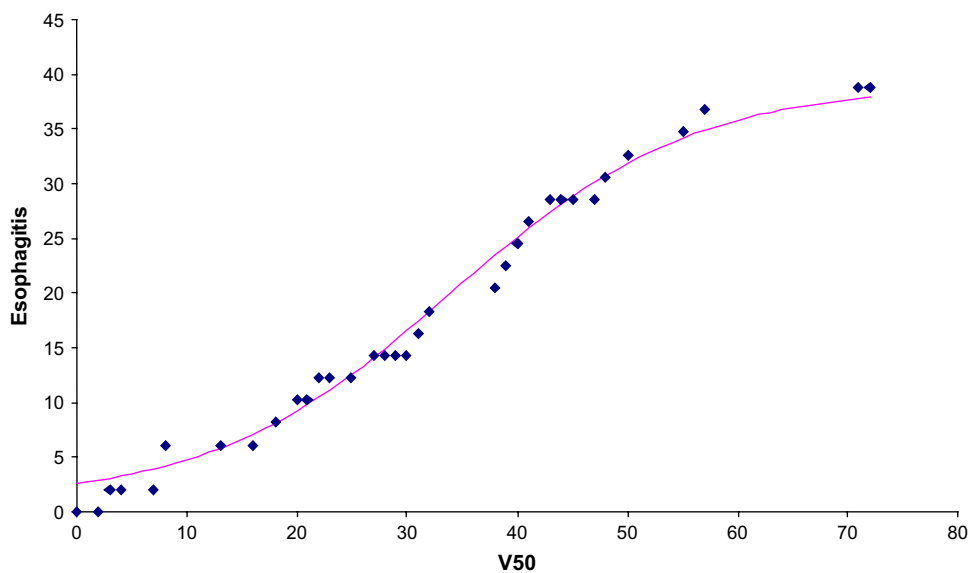


Fig. 3. Correlation between V50 and Grade ≥ 2 esophagitis.

studies are needed to define the endpoint esophagitis grade and what dosimetric parameter shows the best correlation with it.

CONCLUSION

The results of our study suggest a clinically beneficial effect of oral glutamine supplementation for the prevention

of esophagitis in patients treated with concomitant thoracic radiochemotherapy. In our opinion, randomized trials are needed to corroborate that effect. On the other hand, it is necessary to reach a consensus and define which dosimetric parameters show better correlation with radiotherapy-induced esophagitis severity and duration.

REFERENCES

- Bradley J, Movsas B. Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:280–286.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–2699.
- Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefits is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer: RTOG 9410 [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621.
- Pierre F, Maurice P, Gilles R, et al. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPCNPC 95-01 study) [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:312.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618–1624.
- Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *New Engl J Med* 1999;340:265–271.
- Chapet O, Fraas BA, Ten Haken RK. Multiple fields may offer better esophagus sparing without increased probability of lung toxicity in optimized IMRT of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:255–265.
- Bergstrom J, Furst P, Noree L, et al. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol* 1974;36:693–697.
- Lacely J, Wilmore D. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48:297–309.
- Van Der Hulst R, Kreel B, Von Meyenfeldt M, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993;341:1363–1365.
- Shewchuk L, Baracos V, Field C, et al. Dietary L-glutamine supplementation reduces the growth of the Morris Hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. *J Nutr* 1997;127:158–166.
- Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD, et al. Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J Surg Res* 1990;48:1–5.
- Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M, et al. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg* 1990;125:1040–1045.
- Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990;66:62–68.
- Shou J, Lieberman MD, Hofmann K, et al. Dietary manipulation of methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:307–312.
- Huang EY, Wan Leung S, Wang CJ, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:535–539.
- Bowden P, Fischer R, Mac MM, et al. Measurement of lung tumor volumes using three-dimensional computer planning software. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:566–573.
- Rodríguez N, Foro P, Sanz X, et al. Target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1275–1276.
- Rodríguez G, Lock M, D'Souza D, et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer—A systematic review. *Radiother Oncol* 2004;71:127–138.
- Metha V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:5–24.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF, et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341–1346.
- Marrugat J, Sanz F, Algara M, et al. Metodología de los ensayos en radioterapia [Methodology in radiotherapy trials]. In: Sanchiz F, Millá A, Valls A, editors. *Tratado de radioterapia oncológica*. 1st ed. Barcelona: Espaxs; 1994. p. 147–161.
- Sachs L. *Applied statistics: A handbook of techniques*. New York: Springer-Verlag; 1978.
- Sur RK, Kochhar R, Singh DP. Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol* 1994;33:61–63.
- Sasse AD, Clark LG, Sasse FC, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:784–791.
- Bonzzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C. Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: A double-blind randomized study. *Nutrition* 1997;13:748–751.
- Daniele B, Perrone F, Gallo C. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: A double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2001;48:28–33.
- Kozelsky T, Meyers G, Sloan J, et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:1669–1674.
- Van Zaanen HC, Van der Lelie H, Timmer JG, et al. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994;74:2879–2884.
- Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, et al. 5-fluorouracil and folic acid-induced mucositis: No effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer* 1994;70:732–735.
- Okuno S, Woodhouse C, Loprinzi C, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999;22:258–261.
- Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998;83:1433–1439.
- Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:339–344.
- Cerchiotti LC, Navigante AH, Lutteral MA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial on intravenous L-Alanyl-L-Glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy

- in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1330–1337.
35. Kouznetsova L, Bijlsma P, Van Leeuwen P, *et al.* Glutamine reduces phorbol-12,13-dibutyrate induced macromolecular hyperpermeability in HT-29Cl.19^a intestinal cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:136–139.
 36. Klimberg VS, Mc Clellan JL. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg* 1996;172:418–424.
 37. Ziegler T, Benfell K, Smith R, *et al.* Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:137S–146S.
 38. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, *et al.* Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:469–478.
 39. Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, *et al.* Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small cell lung cancer. Long-term follow up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:548–557.
 40. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, *et al.* A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940–945.
 41. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, *et al.* Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358–364.
 42. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337–341.
 43. Hirota S, Tsujino K, Endo M, *et al.* Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non-small cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:291–295.
 44. Choy H, Akerley W, Safran H, *et al.* Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3316–3322.
 45. Wei X, Liu H, Tucker SL, *et al.* Risk factors for acute esophagitis in non-small cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:100–107.
 46. Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, *et al.* Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1106–1113.
 47. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, *et al.* Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:995–1002.
 48. Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, *et al.* Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:97–103.
 49. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, *et al.* High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: Technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:348–356.

ERRATA

Re: Kendal WS, Eapen L, MacRae R, Malone S, Nicholas G. Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;65:661–668.

In the above-mentioned article, an error occurred in the Methods and Materials section (page 662). The SEER 9 Public Use Registry was quoted as the data source; this should have been the November 2003 submission of the SEER 11 Registry + AK Public-Use data. A second error occurred in Table 1, in which the 95% confidence intervals corresponding to the period between the diagnosis of prostate and rectal cancer were mislabeled as ranges. Further errors were made with the selection of the baseline numbers of patients who did not sustain rectal cancer and who were not treated with surgery, and with the collation of the second primary rectal cancers to the baseline entries.

Two revised tables are supplied here to correct the major errors:

The corrected analysis adds 83,588 prostatic cancer patients to the two nonsurgical cohorts. The crude percentages of subsequent rectal cancers now appear more similar among the three cohorts than in the above-mentioned article, with the irradiated cohort exhibiting the highest frequency (Table 1).

Table 2 provides the corrected proportional hazards analyses, performed on data for patients with 5 or more years of follow-up. This correction, applied to Models A1 and A2, provided an increased hazard ratio for second primary rectal cancers after prostatic irradiation. This effect was not as large for these models as had been reported in the above-mentioned article. For Models A3, B1, and B2 (for which we had earlier reported decreased hazard ratios with prostatic irradiation), there were no statistically significant associations.

The unrecognized confounder reported in the above-mentioned article can be explained by our erroneous exclusion, from the baseline populations, of a subset of prostatic cancer patients not treated with surgery. Our earlier concerns regarding the importance of including in the analysis patients who were not treated with either radiotherapy or surgery, as well as the use of attained age to account for inequities in the postirradiation period at risk, appear to remain appropriate.

On the basis of these data we believe that our conclusion—namely, that prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in risk of subsequent rectal cancer—remains valid. It is logical to expect that prostatic irradiation can lead to some radiation-induced cancers of the rectum. However in the population of older men with prostatic cancer who are considering their treatment options, such occurrences should be considered clinically negligible relative to the background rates of spontaneous rectal cancer and to other expected comorbidities and mortality. Given that this analysis was based on the November 2003 submission from SEER, further re-examination of this issue using more current data would appear to be warranted.

The authors apologize for any inconvenience or distraction that the above-mentioned errors may have caused, and we thank our scientific colleagues for bringing these errors to our attention.

Table 1. Rectal cancer cases diagnosed after prostate cancer

Variable	EBXRT alone	Surgery alone	Neither surgery nor radiotherapy	<i>p</i> Value
Total no. of prostate cancer cases	63,831	167,583	89,923	
Age at diagnosis, years, mean (95% CI)	70.38 (70.32–70.43)	68.73 (68.69–68.78)	74.05 (73.99–74.11)	<0.001
Attained age,* mean, years (95% CI)	75.75 (75.69–75.82)	74.70 (74.65–74.75)	78.89 (77.83–77.95)	<0.001
Months between diagnosis of prostate and rectal cancers, mean (95% CI)	55.76 (50.26–61.26)	53.44 (49.68–57.20)	35.84 (31.77–39.90)	<0.001
No. of subsequent rectal cancer cases (%)	251 (0.39%)	635 (0.38%)	298 (0.33%)	0.085
No. of rectal cancer cases diagnosed ≥5 years after diagnosis of prostate cancer/ Total cases (%)	103/30,520 (0.34%)	231/85,631 (0.27%)	64/27,899 (0.23%)	0.039

Abbreviations: CI = confidence interval; EBXRT = external beam radiotherapy.

* Sum of age at diagnosis plus time to last follow-up.

Table 2. Time to failure from rectal cancer based on Cox proportional hazards analysis

Model	Covariates	<i>p</i> Value	Hazard ratio (95% CI)
A1 (performed on all three cohorts)	Age at diagnosis	0.001	1.02 (1.01–1.04)
	Prostatic irradiation	0.003	1.40 (1.12–1.76)
A2 (performed on cohorts 1 and 2)	Age at diagnosis	0.001	1.03 (1.01–1.04)
	Prostatic irradiation	0.003	1.43 (1.13–1.81)
A3 (performed on cohorts 1 and 3)	Age at diagnosis	NS	1.02 (1.00–1.04)
	Prostatic irradiation	NS	1.25 (0.91–1.72)
B1 (performed on all three cohorts)	Cancer-directed surgery	NS	0.88 (0.66–1.17)
	Age at diagnosis	0.002	1.02 (1.01–1.03)
	Prostatic irradiation	NS	1.27 (0.93–1.74)
B2 (performed on all three cohorts)	Cancer-directed surgery	0.02	0.72 (0.54–0.95)
	Prostatic irradiation	NS	1.15 (0.84–1.57)
	Attained age	<0.001	0.96 (0.95–0.98)

Abbreviations: CI = confidence interval; NS = not significant.

Cohort 1: men with prostatic cancer treated with EBXRT; Cohort 2: men treated with cancer-directed surgery; Cohort 3: men who did not receive either EBXRT or surgery.

Re: Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, Quera J, Lozano J, Fernández-Velilla E, Membrive I, Dengra J, Sanz X. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:342–349.

In the above-noted article, an affiliation was missing for the second author, Dr. Nuria Rodríguez. Her correct affiliations are: Department of Radiation Oncology, Hospital de l'Esperança, Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS), Barcelona, Spain; and Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

The Authors regret the error.



doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.064

CLINICAL INVESTIGATION

PREDICTORS OF ACUTE ESOPHAGITIS IN LUNG CANCER PATIENTS TREATED WITH CONCURRENT THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY

NÚRIA RODRÍGUEZ, M.D.,*[†] MANUEL ALGARA, M.D., PH.D.,*[‡] PALMIRA FORO, M.D., PH.D.,*
 MARTI LACRUZ, M.D.,*[‡] ANNA REIG, M.D.,* ISMAEL MEMBRIVE, M.D.,* JOAN LOZANO, M.D.,*
 JOSÉ LUIS LÓPEZ, M.D.,* JAIME QUERA, M.D.,*[‡] ENRIC FERNÁNDEZ-VELILLA, M.D.,*
 AND XAVIER SANZ, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, Hospital de la Esperanza, IMAS, Barcelona, Spain; [†]Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and [‡]Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Purpose: To evaluate the risk factors for acute esophagitis (AET) in lung cancer patients treated with concurrent 3D-CRT and chemotherapy.

Methods and Materials: Data from 100 patients treated with concurrent chemoradiotherapy with a mean dose of 62.05 ± 4.64 Gy were prospectively evaluated. Esophageal toxicity was graded according to criteria of the Radiation Therapy Oncology Group. The following dosimetric parameters were analyzed: length and volume of esophagus in treatment field, percentage of esophagus volume treated to ≥ 10 , ≥ 20 , ≥ 30 , ≥ 35 , ≥ 40 , ≥ 45 , ≥ 50 , ≥ 55 , and ≥ 60 Gy, and the maximum (D_{max}) and mean doses (D_{mean}) delivered to the esophagus. Also, we developed an esophagitis index (EI) to account the esophagitis grades over treatment time.

Results: A total of 59 patients developed AET (Grade 1, 26 patients; Grade 2, 29 patients; and Grade 3, 4 patients). V50 was associated with AET duration ($p = 0.017$), AET Grade 1 duration ($p = 0.016$), maximum analgesia ($p = 0.019$), esophagitis index score ($p = 0.024$), and AET Grade ≥ 1 ($p = 0.058$). If V50 is $< 30\%$ there is a 47.3% risk of AET Grade ≥ 1 , which increases to 73.3% if V50 is $\geq 30\%$ ($p = 0.008$). The predictive abilities of models (sensitivity and specificity) were calculated by receiver operating characteristic curves.

Conclusions: According to the receiver operating characteristic curve analysis, the 30% of esophageal volume receiving ≥ 50 Gy was the most statistically significant factor associated with AET Grade ≥ 1 and maximum analgesia (A_{max}). There was an association with AET Grade ≥ 2 but it did not achieve statistical significance ($p = 0.076$). © 2008 Elsevier Inc.

Esophagitis, Lung cancer, 3D-conformal radiotherapy, Concurrent chemotherapy, Dosimetric parameter.

INTRODUCTION

Lung cancer is the most frequent cause of cancer death worldwide and its global incidence has been steadily increasing during recent decades. Radiotherapy constitutes one of the main treatment modalities in lung cancer and is indicated in approximately three quarters of all lung cancer patients (1).

Until the late 1980s, thoracic radiation therapy was considered the standard of care for patients with Stage III disease, despite extremely poor 5-year survival rates. Several studies evaluating thoracic radiation therapy combined with chemotherapy showed a survival advantage. The results of Phase II and III studies shown that concurrent chemoradiotherapy offers a significantly greater survival advantage than sequential therapy. Based on these data,

concurrent modality therapy became accepted as the standard of care in this group of patients with good performance status and made the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer a truly multidisciplinary endeavor (2). For small-cell lung cancer patients, it is advantageous for radiotherapy to be given early in the treatment course or concurrently with chemotherapy (3).

As a result of increasing use of multimodality treatment approaches, esophagitis has emerged as a significant dose-limiting toxicity. Symptoms generally develop by Week 3 or 4 of radiotherapy (4) and can be limiting by compromising the patient's fluid balance and nutritional status, resulting in treatment interruptions and limited ability to complete the prescribed treatment course.

Reprint requests to: Núria Rodríguez, M.D., Department of Radiation Oncology, Hospital de la Esperanza, IMAS, c/ San José de la Montaña, 12, Barcelona, 08024. Tel: 0034 93 367 4144; Fax: 0034 93 367 4271; E-mail: nrodriguez@imas.imim.es

Presented at the 49th Annual Meeting of the America Society for

Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Oct 28– Nov 1, 2007, Los Angeles, CA.

Conflict of interest: none.

Received March 14, 2008, and in revised form April 30, 2008. Accepted for publication April 30, 2008.

Data regarding the clinical and dosimetric predictors of acute and late esophagitis have become particularly important in this era of radiation therapy dose escalation and combined chemo-radiation therapy regimens. Further intensification of these regimens will require improved characterization of dose-limiting esophagitis.

Recent publications have attempted to define the clinical and dosimetric predictors of esophagitis. Factors found to correlate with a increased incidence of acute esophagitis include concurrent chemoradiotherapy, length of esophagus in the treatment field, and percentage of esophagus volume treated to >45 Gy. However the results have varied considerably across different institutions as to which factors are more significant than others, and no standard exists regarding the guidelines of evaluating dose–volumetric parameters.

We decided to conduct a prospective study to determine the dose–volumetric parameter predictive of acute esophagitis (AET) in lung cancer patients who are uniformly treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT).

METHODS AND MATERIALS

Between May 2004 and December 2007, all patients diagnosed with lung cancer and eligible for radio-chemotherapy were enrolled in this prospective study. We previously reported (5) the clinical outcome and esophagitis rates of 75 patients treated at our institution with definitive 3D-CRT with either sequential chemotherapy (26 patients) or concurrent chemotherapy (49 patients).

In the current study, we analyze only the patients treated by concurrent chemotherapy, because the esophagitis risk is higher with this treatment. The total number was 100 patients, of whom 71 had non–small-cell lung cancer and 29 small-cell lung cancer. Table 1 shows the characteristics of the patients and tumors. The study population included 14 women and 86 men, with a median age of 62.4 years (range, 36–81 years). The regimens of concurrent chemotherapy are summarized in Table 2.

We used the same procedure for the measurement of the volume of the primary tumor and involved lymph nodes described by Bowden *et al.* (6). All computed tomography (CT) images were acquired with the patient in radiation treatment position (supine with both arms above the head). The scans were obtained with a slice thickness of 5 mm and an interslice spacing of 5 mm throughout the volume containing the tumor. Beyond this region, slices with a thickness of 10 mm were acquired to encompass the entire volume of both lungs. No contrast enhancement was used. The primary tumor was delineated using lung L/W settings (window 1,600 Hounsfield units [HU], level–600 HU) and the pathologic lymph nodes using mediastinum L/W settings (window 400 HU, level 40 HU).

Since November 2005, CT-CT (7) and CT–positron emission tomography (PET) (8) fusion techniques have been implemented. Contouring of target volumes and normal organs (esophagus, spinal cord, heart, and lung) was carried out on each slice. External esophagus surface was contoured on each axial plane of the planning CT scan from the level of the lower end of the cricoid cartilage to the gastresophageal junction. Dose–volumetric values were calculated on the basis of dose–volume histograms (DVHs) and dose distributions on each axial CT plane.

Elective nodal irradiation was never performed. Therefore, in our protocol, gross tumor volume (GTV) and clinical target volume

Table 1. Characteristics of patients and tumors

Characteristic	Value
<i>n</i>	100
Age (y)	
Range	36–81
Mean ± SD	62.05 ± 4.64
Sex	
Male	86
Female	14
Histology	
Non–small cell	71
Small cell	29
Stage	
IIB	5
III A	19
III B	47
Localized	29

(CTV) were identical. Two planning target volume (PTVs) were subsequently defined: PTV1, with automatic 15-mm margins in anterior–posterior and right–left directions, and 20 mm in the cranial–caudal direction; and PTV2, with a 5-mm margin in anterior–posterior and right–left directions, and 10 mm in the cranial–caudal direction. Prescribed doses were 45 Gy to PTV1 and 55 or 65 to PTV2 according to small or non–small-cell histology; at single daily fractions of 1.8 to 2.0 Gy. Treatment planning and dosimetric calculations were obtained using a Helax workstation until 2005 and then switched to an Oncentra Master Plan. Maximum acceptable doses for dose-limiting organs were the usual (9, 10), thus, in the case of the lung, a maximum pulmonary V20 of 25–30% was used, with a mean dose of <20 Gy; esophageal V45 of <40%, and V55 of <28%. The maximum dose for the spinal cord was 45 Gy. Standard treatment techniques were used: anterior and posterior fields and oblique fields with filters and conformation with multileaf collimator when necessary. The initial day of treatment field location was confirmed by comparing the DRR and the portal image. Each week, a series of portal images were acquired to verify the technique.

Every patient received prophylactic nutritional supplementation with glutamine powder (resource glutamine, Nestlé Health-Care Nutrition) in doses of 10 g/8 h, started on Day 5 before radiotherapy initiation and continued for 15 days after radiotherapy was completed (5).

During the radiotherapy course, patients were seen at least once per week or more often as needed for evaluation and treatment of complaints. After completion of 3D-CRT, patients were followed up every 3 to 4 weeks until the acute radiation reaction had subsided, then at 3-month intervals for the first 2 years and subsequently every

Table 2. Concurrent chemotherapy types

Patients (<i>n</i>)	Chemotherapy schedule
53	Two cycles of Cisplatin (80 mg/m ² , Day 1) and navelbine (25 mg/m ² , Days 1 and 8) every 21 days; followed by radiation with concurrent cisplatin (80 mg/m ² , Day 1) and navelbine (15 mg/m ² , Days 1 and 8) every 21 days
31	Cisplatin (80 mg/m ² , Day 1) and etoposide (100 mg/m ² , Days 1–3), every 21 days
16	Carboplatin (AUC 2–2.5) and weekly paclitaxel (40 mg/m ²)

4 to 6 months. Follow-up evaluations consisted of a history and physical examination. During the first 2 years, chest X-rays were obtained at intervals of 3 to 6 months. At 6 and 12 months after treatment completion, or earlier if clinically indicated, CT scans of the chest were obtained. Acute esophageal toxicity (symptoms <3 months) was graded by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) criteria (11), as shown in Table 3. We developed the following score to grade the maximum analgesia required by these patients: 0 = no analgesia; 1 = anti-inflammatory agents, 2 = opiates; and 3 = a combination of 1 and 2.

Like Werner-Wasik *et al.* (12), we designed an in-house esophagitis index (EI) to account for not only the maximum grade but also for the duration of esophagitis. Its calculation requires the accumulation of prospective data points of toxicity over time. This number is defined as follows:

$$EI = \sum_{n=1}^3 nxAETDn$$

where AETD is acute esophageal toxicity duration. The index is obtained by plotting the esophagitis grade over time measured in weeks multiplied by 1, 2, or 3 depending on the corresponding esophagitis grade, and it is presented as a single numerical value.

Statistical analysis

The following parameters were analyzed for correlation of acute esophagitis: the percentage of organ volume receiving ≥ 10 Gy (V10), ≥ 20 Gy (V20), ≥ 30 Gy (V30), ≥ 35 Gy (V35), ≥ 40 Gy (V40), ≥ 45 Gy (V45), ≥ 50 Gy (V50), ≥ 55 Gy (V55), and ≥ 60 Gy (V60); the maximum (D_{max}) and mean doses (D_{mean}) delivered to the esophagus; and the volume and the length of the esophagus irradiated. Spearman's rank correlation coefficient was used to correlate these parameters with the duration of acute esophagitis and the esophagitis index.

Differences in categorical variables (esophagitis Grade 1 or worse, esophagitis Grade 2 or worse, esophagitis Grade 3 or worse, maximum analgesia and maximum esophagitis grade) were tested by Student's *t* distribution or by analysis of variance (ANOVA) when necessary.

An efficient way to display and assess the predictive ability of a parameter/model throughout a range of cut points is with receiver operating characteristic (ROC) curves (13). This curve is defined as the plot of the sensitivity vs. the false-positive rate (specificity, 1) as the cut-off for predicting occurrence of a specified end point (in this case acute esophagitis and maximum analgesia).

Table 3. Radiation Therapy Oncology Group scoring criteria for acute esophagitis

Score	Description
0	No change in baseline
1	Mild dysphagia or odynophagia; may require topical anesthetic, nonnarcotic agents, or soft diet
2	Moderate dysphagia or odynophagia, may require narcotic agents or puree/liquid diet
3	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss (>15% for pretreatment baseline) requiring nasogastric feeding tube; intravenous fluids or hyperalimentation
4	Complete obstruction, ulceration, perforation, or fistula
5	Death

Table 4. Radiation dose, esophagitis grade according to RTOG/EORTC, and analgesia used

	Esophagitis grade							
	0	1	2	3	0*	1*	2*	3*
20 Gy	88	11	1	0	87	11	2	0
40 Gy	52	29	17	2	57	31	7	5
60 Gy	51	20	26	3	52	26	9	13
End of RT	63	12	21	4	64	20	3	13
Highest grade	41	26	29	4	46	31	10	13

Abbreviations: EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; RT = radiotherapy; RTOG = Radiation Therapy Oncology group.

* In-house scoring system: 0 = no analgesia; 1 = anti-inflammatory agents; 2 = opiates; 3 = a combination of 1 and 2.

On the basis of the optimum threshold values of the individual dose–volumetric parameters, patients were divided into two groups (*i.e.*, patients with a lower value and patients with a higher value than the determined threshold value). An independent sample Chi-square test was used to determine whether there was a significant difference between the two groups with regard to esophageal toxicity.

RESULTS

Of the 100 patients included in the study, 41 did not present with any grade of esophagitis, either during the treatment or afterward. The highest esophagitis RTOG scores observed during treatment were 59% for Grade 1, 33% for Grade 2, and 4% for Grade 3. Any patient was hospitalized and in any case the radiation treatment was interrupted for esophagitis. To evaluate acute esophagitis, the following parameters were analyzed: AET grade, AET duration, maximum analgesia used (A_{max}), maximum esophagitis grade (G_{max}), and EI. Table 4 shows the AET grade and the analgesia used.

The mean total dose administered to PTV2 was 62.05 ± 4.64 Gy for all patients. Mean maximum and mean doses delivered to the esophagus were 57.4 ± 11.5 (range, 15–72 Gy) and 28.4 ± 12.2 (range, 2–66 Gy), respectively. The average length of the esophagus included in the PTV was 13.2 ± 2.9 cm with a mean esophageal volume of 28.6 ± 9.9 cc.

The statistical analysis of the possible predictors for esophagitis is summarized in Table 5. As can be seen, only V50 and V55 showed statistical significance with respect to the AET duration ($p = 0.017$ and $p = 0.026$, respectively), AET Grade 1 duration ($p = 0.016$, and $p = 0.009$, respectively), and esophagitis index ($p = 0.024$ and $p = 0.038$, respectively), on Spearman's rank correlation analysis. However the total dose, the mean and maximum esophageal doses, and the volume and the length of the esophagus irradiated were not associated with an increased risk of esophageal toxicity.

Table 6 shows the parameters associated with maximum analgesia and maximum grade of acute esophagitis in ANOVA. With regard to maximum analgesia, mean esophageal dose and V50, V55, and V60 reached statistical significance. The correlation with maximum esophagitis grade was not significant. V50 ($p = 0.058$) and V55 ($p = 0.068$) were the

Table 5. Correlation between dosimetric parameters and duration of esophagitis, duration of esophagitis Grade 1, and esophagitis index

Variable	Duration of esophagitis		Duration of esophagitis Grade 1		Esophagitis index	
	Correlation coefficient	<i>p</i>	Correlation coefficient	<i>p</i>	Correlation coefficient	<i>p</i>
D _{max}	0.063	0.531	0.120	0.232	0.045	0.659
D _{mean}	0.120	0.233	0.217	0.030	0.081	0.425
Esophageal length	0.036	0.724	0.127	0.209	0.005	0.964
Esophageal volume	0.023	0.818	0.017	0.866	0.036	0.723
V10	0.056	0.577	0.159	0.115	0.020	0.840
V20	0.094	0.352	0.198	0.048	0.053	0.599
V30	0.127	0.209	0.188	0.061	0.096	0.341
V35	0.122	0.225	0.147	0.145	0.101	0.317
V40	0.149	0.140	0.173	0.084	0.128	0.206
V45	0.188	0.060	0.180	0.074	0.174	0.083
V50	0.238	0.017	0.240	0.016	0.225	0.024
V55	0.222	0.026	0.260	0.009	0.208	0.038
V60	0.128	0.203	0.239	0.017	0.091	0.366

Bold values indicate significant value.

best-correlated parameters with AET Grade 1 or worse in Student's *t* distribution.

To account not only for the maximum grade but also for the duration of esophagitis, we developed the esophagitis index (EI). The EI may be a more comprehensive measure of normal tissue toxicity than maximum grade alone.

In summary, parameters V50 and V55 reached statistical significance. However V50 was used since this was the dosimetric parameter best correlated with EI.

Lastly, the predictive ability of V50 to foresee the development of acute esophagitis Grade 1 or worse and the maximum analgesia required by the patients was tested by ROC analysis. ROC curves provide an opportunity to evaluate the utility of a predictor throughout the entire continuum of cut points. The areas under the ROC curve for AET Grade 1 or worse and the maximum analgesia were 0.61 (95% CI, 0.503–0.727) and 0.66 (95% CI, 0.556–0.770), respectively (Fig. 1).

These data can also be used to identify discrete points on ROC curves. In both curves, 25.5% of the organ volume, which received 50 Gy, represents the cut point with best

sensitivity (63% and 67%, respectively) and specificity (51% and 54%, respectively).

Specificity is the proportion of patients without acute toxicity that are correctly identified by the test. We would want the specificity to be high because with high specific tests, the vast majority of patients without toxicity have negative test (reduce the number of false-positive results). However, the test may also be negative in those with esophageal injury. This is specially important if having the disease is not so serious (*i.e.*, low-grade esophagitis) and the consequences of the diagnosis are serious for the patient, either for therapy or prognosis (*i.e.*, change radiotherapy planning, reduce total dose).

We can obtain better specificity, by increasing the threshold. The correlation with AET Grade 1 or worse and Grade 2 or worse was tested by Chi-square test. If V50 is <30% there is a 47.3% risk of esophagitis Grade 1 or worse, which increases to 73.3% if V50 is ≥30% (*p* = 0.008). If V50 is <30% there is a 25.5% risk of esophagitis Grade 2 or worse, which increases to 42.2% if V50 is ≥30% (*p* = 0.076). If V50 is <35% there is a 50.8% risk of esophagitis Grade 1 or worse, which increases to 73.0% if V50 is ≥35% (*p* = 0.029). We chose 30% of the organ volume, which received 50 Gy as a cut point, because it shows great specificity (~70%) with acceptable sensitivity (~53–59%) in both ROC analysis.

Table 6. Dose–volume parameters and their association with maximum analgesia and maximum grade of esophagitis (analysis of variance) and acute esophagitis (AET) Grade ≥1 (Student's *t* distribution)

Variable	A _{max}	G _{max}	AET grade ≥1
D _{max}	0.349	0.649	0.240
D _{mean}	0.034	0.231	0.284
Esophageal length	0.599	0.824	0.772
Esophageal volume	0.464	0.826	0.943
V10	0.132	0.508	0.461
V20	0.095	0.323	0.266
V30	0.120	0.337	0.214
V35	0.203	0.498	0.273
V40	0.084	0.322	0.190
V45	0.083	0.349	0.156
V50	0.019	0.194	0.058
V55	0.009	0.162	0.068
V60	0.017	0.224	0.285

Bold values indicate significant value.

DISCUSSION

The clinical and dosimetric predictors of acute esophagitis are not well characterized. Emami *et al.* (14), reported on radiation doses that may produce stricture and/or perforation of the esophagus. However, the end point of acute esophagitis was not addressed.

The evolution of therapeutic approaches for lung cancer illustrates the trend for treatment intensification (15, 16) with hopes that more dose-intense chemotherapy regimens or higher radiotherapy doses or novel fractionation schemes will result in prolongation of survival. However those better survival results are associated with increased incidence of

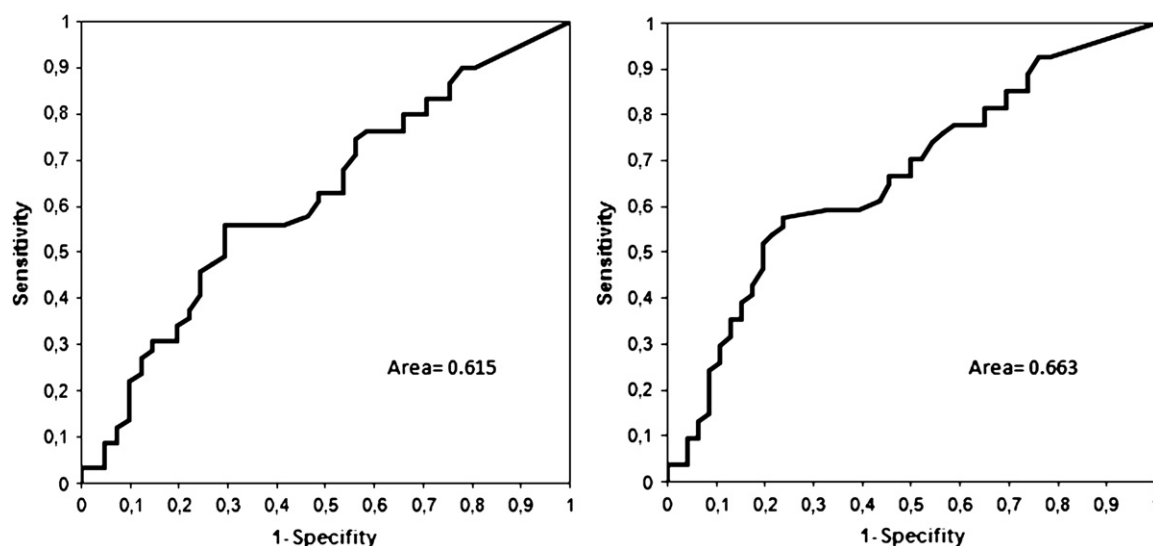


Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves and associated areas for V50 as predictor for AET Grade ≥ 1 and maximum analgesia (A max).

esophagitis. Several studies have shown that, compared with radiotherapy alone, platinum-based induction chemotherapy does not significantly lower esophageal tolerance to radiation (4, 17, 18, 19). The addition of concurrent chemotherapy to radiation versus radiation alone appears to lower esophageal radiation tolerance, resulting in markedly higher incidences of esophagitis (12, 20).

Acute esophagitis influences the quality of life of patients with lung cancer and may result in a radiotherapy treatment interruption. An interruption of the radiotherapy treatment will negatively influence the treatment outcome and the advantage of concurrently given chemotherapy might disappear.

In accordance with the previously referred, we decided to evaluate esophageal toxicity in our lung cancer patients treated by concurrent radiochemotherapy. Our rates of acute esophagitis (59% Grade 1 or worse, 33% Grade 2 or worse, and 4% Grade 3 or worse) are lower than those reported by others. Several factors may explain this occurrence. One reason for this may have been that our prescribed doses were lower than those in other studies (20–23) or that we did not use dose escalation using increased physical dose or altered fractionation schemes (12, 23). We believe our choice of chemotherapy (mostly platin and vinorelbine) has a lower esophageal toxicity profile in the concurrent radiotherapy setting. In the CALGB 9431 study (24), vinorelbine was found to have similar therapeutic efficacy with a lower incidence of Grade 3 to 4 esophageal toxicity compared with gemcitabine or paclitaxel (25% vs. 52% and 39%, respectively).

Another reason may have been our prophylactic use of glutamine (5). Despite the fact that use of glutamine is not the standard, based on results observed in our initial study (especially in patients treated by concurrent radiochemotherapy and taking into account the absence of glutamine-related toxicity), all patients received this nutritional supplement.

Although this esophagitis rate may be low, we believe that it is meaningful to evaluate not only the predictors of severe esophageal toxicity but also those for mild and moderate esophagitis, because both experimental and clinical studies have provided evidence for a “consequential component” of late radiation effects. This component is found in tissues in which the superficial acutely responding barrier protects against mechanical and/or chemical stress. This is the case of the gut, urinary bladder, oral mucosa, and, to a lesser extent, in the skin. Thus, in these tissues with a consequential component of the late effect, amelioration of the acute radiation effects may be useful approach to potentially reduce late radiation consequences (25, 26).

It is commonly assumed that the longer the length of the esophagus segment included in the radiotherapy field, the higher the probability of esophageal toxicity, despite the fact that, in the literature, different opinions have been expressed on this topic. In the analysis by Ball *et al.* (27), 100 patients were divided into three groups based on the length of the treatment field (<14.0, 14.0–15.9, and >16.0 cm), which presumably correlates with the length of the esophagus. No relationship was observed between esophageal length and the severity of esophagitis. In the study by Choy *et al.* (28) of 120 patients, there was no correlation between the esophagitis grade and the length of esophagus in either the primary or boost radiation fields. In contrast, Langer *et al.* (29) observed that Grade 1 esophagitis occurred in 5 of 6 patients with esophageal exposure <16 cm, and that Grade ≥ 2 esophagitis occurred in 8 of 9 patients in whom esophageal exposure exceeded 16 cm. The classic fields recommended for use in lung cancer radiotherapy included the primary lesion and the ipsilateral supraclavicular region, establishing elective nodal irradiation as a standard approach. The current trend is for smaller, tighter fields, frequently encompassing only the grossly visible tumor with a margin; such an approach is used in our lung cancer patients (30). The benefits include

Table 7. Literature review: Parameters predicting the risk of acute esophageal toxicity

First author, year	Criteria used	End point	Total patients / Patients treated by concurrent chemotherapy + RT	Total dose	Factor
Hirota, 2001	CTC 2.0	Esophagitis Grade ≥ 2	26/26	50–60 Gy Single daily fractions of 2 Gy	LETT 45, V 45
Bradley, 2004	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 2	166/41	60–74 (median, 70 Gy) Single daily fractions of 1.8–2.1 Gy	A55, V60, concurrent chemotherapy
Patel, 2004	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 2	36/36	69.6 Gy Twice-daily fractions of 1.2 Gy	V50, BMI
Ahn, 2005	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 2 Esophagitis Grade ≥ 3	254/32	30–72 (median, 64 Gy) 156 Patients with once-daily fractions 46.5–86.4 (median, 73.6 Gy) 98 Patients with twice-daily fractions	Twice daily RT, N stage, age, maximal point dose. Twice daily RT, N stage, pre-RT dysphagia.
Maguire	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 3	91/6	64.2–85.6 (median, 78.8 Gy)	Pre-RT dysphagia, Twice daily
Rosenman	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 3	62/ 62	60–74 Gy single daily fractions of 2.0 Gy	L40 and L60 >13.5 cm
Singh, 2003	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 3	207/53	60–74 (median, 70 Gy) Single daily fractions of 1.8–2.1 Gy	Concurrent chemotherapy, maximal dose ≥ 58 Gy
Wei, 2006	MDACC	Esophagitis Grade ≥ 3	215/215	60–69.6 (median, 63 Gy); 180 Patients with once daily and 35 patients with twice-daily fractions	rV20
Kim, 2005	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 3	124/74	54–66 (median, 60 Gy) single daily fractions of 2 Gy	V60 >30%, concurrent chemotherapy
Takeda, 2005	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 1	35/30	50–67 Gy (median, 60 Gy) Single daily fractions of 1.8–2 Gy	V35 >30%
Present study	RTOG	Esophagitis Grade ≥ 2 Esophagitis Grade ≥ 1 Esophagitis Index	100/100	55–65 Gy (median, 62.05 Gy) Single daily fractions of 1.8–2 Gy	V50 $\geq 30\%$

Abbreviations: BMI = body mass index; CTC = Current Toxicity Criteria; LETT45 = length of esophagus (total circumference) treated with >45 Gy; numbers after V, A, L = esophageal volume, area, or length for radiation doses greater than the stated number of Gray (Gy), respectively; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group.

less irradiated lung volume and a shorter length of irradiated esophagus. The present study did not find a correlation between the length of irradiated esophagus (mean, 13.2 cm; range, 7–24 cm) and incidence of esophagitis.

Recent advances in 3D-CRT provide a unique opportunity for gathering direct volumetric data pertaining to organ damage. These data are more meaningful than the data from previous studies obtained through estimates based on organ length or organ portion. The association between the DVH and the risk of acute esophagitis was evaluated by several authors. Interpretation and comparison of data among these studies in the literature are rather difficult for many reasons. First, different scoring criteria for esophageal toxicity and different end points were used. Second, no standard has been established regarding the technique, dose, and fraction-

ation schemes of thoracic radiation and the guidelines of evaluating dose–volumetric parameters. Table 7 shows published results for risk factors associated with any grade of acute esophagitis. As noted, there is a significant degree of disparity among the existing published results regarding which dose-volume parameters have the most dominant effect on the risk of acute esophagitis (20–23, 31–36).

As well as classic dosimetric parameters evaluation, we designed an in-house EI to account not only for the maximum grade but also for the duration of esophagitis. The EI, reflecting both the esophagitis grade and duration of esophagitis, may be a more sensitive measure of AET than maximum esophagitis grade alone. In our analysis, parameters V50 and V55 were significantly associated with duration of AET, duration of AET Grade 1 and maximum analgesia;

however V50 was used because this was the dosimetric parameter best correlated with EI.

The predictive ability of V50 to foresee the development of acute esophagitis Grade 1 or worse and the maximum analgesia required by the patients was tested by ROC analysis. Discrimination describes the ability of the diagnostic test to separate patients with different diagnosis or outcomes. Showing that a diagnostic test has discrimination ability is often the first step in evaluating its inherent diagnostic potential. The area under the ROC curve is a popular measure of discrimination that is used to determine whether a new diagnostic test has any diagnostic value. In both curves, 25.5% of the organ volume that received 50 Gy represents the cut point with best sensitivity (63% and 67%, respectively) and specificity (51% and 54%, respectively).

As we mentioned previously, we would want the specificity to be high to reduce the number of people with false-positive results who require therapeutic intervention. We could obtain better specificity by increasing the threshold. The 30% and 35% of organ volumes that received 50 Gy (V50) were significantly associated with AET Grade 1 or

worse by the Chi-square test. We have selected 30% of the organ volume which received 50 Gy as a cut point, because it shows great specificity (~70%) with acceptable sensitivity (~53–59%) in both ROC analysis.

CONCLUSION

The present study contains one of the largest cohorts of lung cancer patients uniformly treated with 3D-CRT and concomitant chemotherapy and analyzed for clinical and dosimetric predictors of acute esophagitis. To our knowledge, this is the first report applying ROC curve analyses to predictors of radiation-induced esophageal injury. In our analysis, $V50 \geq 30\%$ was the most statistically significant factor associated with AET Grade 1 or worse and maximum analgesia required by these patients. There was an association with AET Grade 2 or worse but it did not achieve statistical significance ($p = 0.076$). Taking into account the consequential component of the late effect in the esophagus, we believe that it is meaningful to evaluate not only the predictors of severe esophageal toxicity, but also those of low esophagitis.

REFERENCES

- Delaney G, Barton M, Jacob S, *et al.* A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:120–128.
- 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;326:524–530.
- Emami B, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1181–1220.
- Byhardt RW, Scott C, Sause WT, *et al.* Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:469–478.
- Algara M, Rodríguez N, Viñals PM, *et al.* Prevention of radiochemotherapy induced esophagitis with glutamine. Pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:342–349.
- Bowden P, Fischer R, Mac MM, *et al.* Measurement of lung tumor volumes using three dimensional computer planning software. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:566–573.
- Rodríguez N, Foro P, Sanz X, Algara M. Target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1275–1276.
- Faria SL, Menard S, Devic S, *et al.* Impact of FDG-PET/CT on radiotherapy volume delineation in non-small cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1035–1038.
- Rodríguez G, Lock M, D'Souza D, *et al.* Prediction of radiation pneumonitis by dose–volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review. *Radiother Oncol* 2004;71:127–138.
- Metha V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:5–24.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF, *et al.* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341–1346.
- Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D, Hauck W, *et al.* Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: A multivariate analysis of patients with lung cancer treated with non-operative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:689–696.
- Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD, *et al.* Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med* 2000;45:23–41.
- Emami B, Lyman J, Brown A, *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–122.
- Pallares C, Capdevila J, Paredes A, *et al.* Induction chemotherapy with paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel with concurrent radiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: A phase II trial. *Lung Cancer* 2007;58:238–245.
- Blanco R, Solé J, Montesinos J, *et al.* Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by concurrent chemoradiation with twice-weekly gemcitabine in unresectable stage III non-small cell lung cancer: Final results of a phase II study. *Lung Cancer* (in press).
- Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, *et al.* Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small cell lung cancer. Long-term follow up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:548–557.
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, *et al.* A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940–945.
- Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, *et al.* Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358–364.
- Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, *et al.* Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1106–1113.

21. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337–341.
22. Patel A, Edelman M, Kwok Y, et al. Predictors of acute esophagitis in patients with non small-cell lung carcinoma treated with concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1106–1112.
23. Ahn S, Kahn D, Zhou S, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:335–347.
24. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191–4198.
25. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001;61:223–231.
26. Umsawasdi T, Valdivieso M, Barkley HT, et al. Esophageal complications from combined chemotherapy (cyclophosphamide + adriamycin + cisplatin + XRT) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:511–519.
27. Ball D, Bishop J, Smith J, et al. 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;31:267–272.
28. Choy H, LaPorte K, Knill-Selby E, et al. Esophagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:90–96.
29. Langer CJ. Concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:108–116.
30. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239–244.
31. Hirota S, Tsujino K, Endo M, et al. Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non-small-cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:291–295.
32. Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:97–103.
33. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: Technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:348–356.
34. Wei X, Liu H, Tucker S, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:100–107.
35. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose–volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:995–1002.
36. Takeda K, Remoto K, Saito H, et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:626–629.