
Factores pronósticos del cáncer de pulmón

Prognostic factors in lung cancer

M. Marcos¹, E. Martínez¹, R. Meiriño², E. Villafranca²

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la causa principal de mortalidad por cáncer en la actualidad. A pesar de la reciente aparición de quimioterápicos más eficaces y asociaciones terapéuticas novedosas que incluyen esquemas intensificados de radioterapia, la supervivencia de esta enfermedad sigue siendo globalmente muy pobre.

Los dos grupos fundamentales de carcinoma broncogénico, el carcinoma de pulmón de células pequeñas y el carcinoma de pulmón no de células pequeñas, presentan diferentes comportamientos biológicos y respuestas al tratamiento. En ambos el estadio de la enfermedad y el estado general del paciente (junto a otros como la disminución ponderal, edad, sexo o enfermedades severas asociadas) constituyen los factores aceptados clásicamente, con mayor influencia pronóstica. Sin embargo, ninguno de ellos tiene capacidad suficiente para predecir la agresividad biológica del tumor, ni la respuesta al tratamiento. En este sentido, la identificación de diferentes oncogenes y genes supresores de tumor, marcadores de proliferación tumoral, capacidad de angiogénesis o detección de micrometástasis ocultas por medio de marcadores biológicos moleculares constituyen un amplio campo de investigación, que en un futuro inmediato permitirá determinar con más exactitud la evolución de los pacientes y seleccionar el tratamiento óptimo.

Palabras clave: Factores pronósticos. Cáncer de pulmón. Carcinoma de células pequeñas. Carcinoma no de células pequeñas. Supervivencia.

ABSTRACT

Lung cancer is at present the principal cause of mortality from cancer. In spite of the appearance of more efficient chemotherapies and novel therapeutic associations that include schemes of intensified radiotherapy, survival from this disease continues to be very poor in global terms.

The two fundamental groups of bronchogenic carcinoma, oat-cell lung carcinoma and non-oat-cell lung carcinoma, show different biological behaviour and responses to treatment. In both, the stage of the disease and the general state of the patient (together with other factors such as weight loss, age, sex or severe associated diseases) are the classically accepted factors with greater prognostic influence. Nonetheless, neither of them has sufficient capacity for predicting the biological aggressiveness of the tumour, nor the response to treatment. In this respect, the identification of different oncogenes and tumour suppressor genes, tumour proliferation markers, the capacity of angiogenesis or the detection of hidden micrometastasis by means of biological markers constitute a broad field of research. In the immediate future this will make it possible to determine with greater accuracy the evolution of patients and to select the optimum treatment.

Key words: Prognostic factors. Lung cancer. Oat-cell carcinoma. Non-oat-cell carcinoma. Survival.

ANALES Sis San Navarra 2000; 24 (Supl. 1): 83-97.

1. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona
2. Departamento de Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria. Pamplona

Correspondencia:
Marta Marcos Oset
Departamento de Oncología
Hospital de Navarra
C/Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 948 422 162
E-mail: oset@mixmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón, una enfermedad infrecuente a principios del siglo XX, con sólo algunos cientos de casos publicados antes de 1900, se ha convertido en un problema de primera magnitud a la entrada del nuevo milenio. En países desarrollados ha alcanzado el primer lugar en tasa de mortalidad por cáncer y se le cita habitualmente como una de las razones fundamentales en el fracaso de la "guerra contra el cáncer".

Su principal factor etiológico como ya sabemos, es el tabaco, y su extensión es tan importante, que sitúa a esta enfermedad como uno de los mayores problemas de salud en el futuro¹. Se conocen muchos tipos histológicos de neoplasias pulmonares. La clasificación histopatológica más aceptada del cáncer de pulmón es la de la OMS, cuya última actualización se llevó a cabo en 1999^{2,3}. Este sistema es el resultado del esfuerzo y colaboración de patólogos reconocidos mundialmente, cuyo objetivo ha sido definir criterios para establecer categorías diagnósticas que reflejen el comportamiento biológico de estos tumores. Las categorías con más relevancia clínica son las de carcinoma de pulmón de

células pequeñas (CPCP) y la de carcinoma de pulmón no de células pequeñas (CPNCP). En la tabla 1 se recogen los tipos fundamentales de carcinomas broncogénicos epiteliales según la clasificación actualizada de la OMS.

Hasta hoy se han definido múltiples factores implicados en el pronóstico del cáncer de pulmón, algunos de ellos comunes para toda variedad histológica, como son el estadiaje y el estado general del paciente, dentro de los más importantes. Sin embargo, analizaremos por separado los factores pronósticos referentes al grupo de los CPNCP y CPCP, dado que su comportamiento y respuesta terapéutica son muy diferentes.

Sin duda alguna, el conocimiento del estadio de la enfermedad constituye el factor pronóstico (FP) más importante para los CPNCP y uno de los más poderosos para CPCP como veremos más adelante. Se denomina estadiaje a la medida de la extensión del tumor, que permite agrupar a los pacientes con similar enfermedad, con fines pronósticos, analíticos o terapéuticos. No hay duda de que cuanto más precozmente se descubra un cáncer de pulmón, mayor será la posibilidad de

Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores epiteliales malignos de pulmón, según la OMS.

-
1. *Carcinoma de células escamosas*
 - Papilar
 - Células claras
 - Células pequeñas
 - Basaloide
 2. *Carcinoma de células pequeñas*
 - Carcinoma combinado de célula pequeña
 3. *Adenocarcinoma*
 - Acinar
 - Papilar
 - Carcinoma bronquioloalveolar
 - Adenocarcinoma sólido con formación mucinosa
 - Mixto
 4. *Carcinoma de células grandes*
 - Carcinoma neuroendocrino de células grandes
 - Carcinoma basaloide
 - Carcinoma linfoepitelioma-like
 - Carcinoma de células claras
 - Carcinoma de células grandes con fenotipo de rhabdomyosarcoma
 5. *Carcinoma adenoescamoso*
 6. *Carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos*
 7. *Otros*
-

supervivencia del paciente. Los pacientes con pequeños tumores (estadio I) descubiertos accidentalmente o por screening presentan las mejores supervivencias. Sin embargo, conforme la extensión de la enfermedad avanza en el momento del diagnóstico, la supervivencia decrece radicalmente.

Resulta decepcionante que los estudios de screening en fumadores, realizados en el ámbito del Instituto Nacional del Cáncer Americano hayan fracasado en su intento de demostrar algún beneficio en la mortalidad específica por cáncer de pulmón desaconsejándose hasta el momento su práctica. Sin embargo, es importante destacar que otros estudios demuestran que los cánceres de pulmón descubiertos por citologías de esputo, sin anomalías radiológicas acompañantes presentan tasas de supervivencia a 5 años superando el 90%. Es probable que los avances conseguidos en los últimos años con tecnología que permite mayor sensibilidad y especificidad de la citología de esputo, mejor localización de lesiones precoces endobronquiales y pulmonares, puedan próximamente demostrar que la detección precoz es útil. Si así fuera, el objetivo fundamental de mejorar la supervivencia en el cáncer de pulmón sería también posible cuando se consigan detectar y tratar mayor número de lesiones en estadio precoz.

El conocimiento profundo de las características del enfermo y de las variables específicas del tumor nos suministra los principales FP que nos ayudan a predecir correctamente las probabilidades de progresión, supervivencia, complicaciones o respuesta al tratamiento. Desgraciadamente, hoy todavía no podemos decir que el impacto del tratamiento en el pronóstico de la mayor parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón sea tan importante como los otros factores mencionados anteriormente. El uso y utilidad de los FP es un tema de intensa investigación en la actualidad, con interés extremo en algunas áreas como el papel de nuevas variables relacionadas con la biología tumoral: protooncogenes, genes supresores de tumores, proteasas de la matriz

extracelular o factores angiogénicos entre otros.

CÁNCER DE PULMÓN NO DE CÉLULA PEQUEÑA

Se ha convertido en práctica habitual dividir las variables que inciden en el pronóstico de las enfermedades malignas dentro de tres grupos, para mejor interpretación de las mismas:

- Factores dependientes del tumor.
- Factores dependientes del paciente.
- Factores dependientes del tratamiento.

FP dependientes del tumor

El tipo histológico del tumor es un factor bastante consistente respecto al tiempo libre de enfermedad y supervivencia en estadios precoces. En un análisis de *Lung Cancer Study Group (LCSG)*, publicado en 1987, la supervivencia a los 5 años tras cirugía, en pacientes con tumores T1N0 fue de 83% para carcinomas escamosos y 69% para adenocarcinomas; en pacientes con tumores T2N0 estas proporciones fueron de 64 y 57% respectivamente⁴. En otros estudios también se ha visto que las variedades histológicas diferentes al carcinoma escamoso se asocian a una menor supervivencia debido probablemente a la menor tasa de metástasis a distancia que desarrollan los carcinomas epidermoides. No está claro si esas diferencias se mantienen en estadios más avanzados.

Otros hallazgos histológicos que se han relacionado con aumento en la tasa de metástasis y menor supervivencia han sido la presencia de nódulos satélites dentro del mismo lóbulo, un bajo grado de diferenciación histológica e invasión vascular y linfática⁵.

Sin embargo, el FP más importante y mejor estudiado para el CPNCP es el estadio o extensión de la enfermedad definida en la clasificación TNM realizada por *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, cuyo uso es hoy generalizado. La última revisión se realizó en 1997, promoviendo modificaciones que permiten una mejor identificación de grupos de

pacientes con pronóstico y opciones de tratamiento similares⁶.

En el sistema TNM de estadiaje para el cáncer de pulmón, T indica el tamaño y lugar de asentamiento del tumor primario, N se refiere a la afectación ganglionar de acuerdo con su localización y M indica la presencia o ausencia de metástasis a distancia (Tabla 2). La cirugía continúa siendo el mejor método de tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces (I, II y casos seleccionados de IIIA). Es necesario tener la seguridad de que los beneficios

potenciales superan los riesgos conocidos y que por tanto la resección quirúrgica será en cada caso concreto, el tratamiento de elección. Para ello son esenciales estudios preoperatorios exhaustivos que conduzcan a un diagnóstico correcto y a un estadiaje preciso, determinando el pronóstico de los pacientes y permitiendo reconocer a aquellos que más se puedan beneficiar de la resección pulmonar. La precisión en el estadiaje ha conseguido reducir la tasa de toracotomías explorado-

Tabla 2. Sistema de estadiaje TNM, para el cáncer de pulmón, según la OMS.

Tumor primario

- T_x Presencia de células malignas en secreciones bronquiales, pero el tumor no se visualiza por RX ni en la broncoscopia o no se puede evaluar.
- T₀ No hay evidencia del tumor primario.
- T_{is} Carcinoma “in situ”.
- T₁ Diámetro máximo del tumor de 3 cm o menos, rodeado por pulmón o pleura visceral y sin que la broncoscopia muestre evidencia de invasión proximal de un bronquio lobular.
- T₂ Diámetro máximo mayor de 3 cm o tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o tiene asociada una atelectasia obstructiva que llega hasta el hilio, no debiendo afectar al pulmón entero. En la broncoscopia, el tumor debe estar dentro del bronquio lobular o al menos a 2 cm de la carina.
- T₃ Tumor de cualquier tamaño con invasión de la pared torácica, diafragma, pleura mediastínica o pericardio y que no afecte a corazón, grandes vasos, tráquea, esófago o cuerpo vertebral o tumor en bronquio principal a menos de 2 cm de la carina (sin afectarla). Atelectasia o neumonitis obstructiva que afecte a todo el pulmón.
- T₄ Tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago.

Afectación ganglionar

- N₀ No metástasis en los ganglios regionales.
- N₁ Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales.
- N₂ Metástasis en los ganglios mediastínicos y subcarinales ipsilaterales.
- N₃ Metástasis en los ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales o metástasis en ganglios escalenos y supraclaviculares, tanto ipsilaterales como contralaterales.

Metástasis a distancia

- M₀ No hay evidencia de metástasis
- M₁ Metástasis a distancia

Agrupamiento en estadios de los subgrupos TNM.

Carcinoma oculto	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
T _x N ₀ M ₀	T _{is} N ₀ M ₀	IA T ₁ N ₀ M ₀ IB T ₂ N ₀ M ₀	IIA T ₁ N ₁ M ₀ IIB: T ₂ N ₁ M ₀ T ₃ N ₀ M ₀	IIIA: T ₁ N ₂ M ₀ T ₂ N ₂ M ₀ T ₃ N ₁ M ₀ T ₃ N ₂ M ₀	Cualquier T, cualquier N, M ₁
				IIIB: Cualquier T N ₃ M ₀ T ₄ cualquier N M ₀	

ras o resecciones incompletas a menos del 10%.

En 1997, la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón realizó las siguientes recomendaciones para el estadiaje mínimo pretratamiento del CPNPC⁷. Cualquier protocolo de estadiaje debería ser sencillo y aplicable. Debería ser secuencial y lógico, evitando test innecesarios que resulten caros e invasivos. Debería identificar pacientes candidatos a tratamiento con intento curativo, y debería estar basado en la clasificación TNM.

El estadiaje clínico del factor T, se inicia a partir de una historia clínica y una exploración física cuidadosa. Estos métodos continúan demostrando una alta efectividad en relación al coste, especialmente en tumores del sulcus superior o en aquellos que invaden la pared torácica o el mediastino.

La broncoscopia se realiza de forma habitual, no sólo para determinar el estadio endobronquial de los tumores localizados centralmente, sino para descartar también otros tumores sincrónicos.

Aunque la radiografía de tórax puede suministrar datos pronósticos útiles como signos de derrame pleural o de invasión de la pared costal, la valoración de la extensión intratorácica se realiza generalmente por medio de tomografía computarizada (TC) y ocasionalmente resonancia magnética (RM). Pero incluso con estas técnicas de imagen, el estadiaje de los tumores que invaden el mediastino o la pared torácica sigue siendo difícil. La invasión directa del mediastino por el tumor constituye una variable pronóstica importante, ya que los tumores que lo invaden superficialmente (T3) pueden ser resecaados, mientras que los que lo invaden profundamente afectan-

do corazón, tráquea, esófago (T4), contraindican la intervención. Según datos publicados por *The Radiology Diagnostic Oncology Group*, la RM es significativamente más precisa en detectar invasión mediastínica y estudiar los tumores del sulcus superior que la TC.

Aunque la TC es muy útil para diagnosticar derrame pleural, sin embargo la verdadera naturaleza del mismo y por lo tanto su influencia sobre la posibilidad de tratamiento quirúrgico, sólo se puede conocer tras realizar toracocentesis, biopsia pleural percutánea o toracoscopia vídeoasistida.

La importancia del tamaño del tumor primario aumenta, cuanto más precoz es el estadio, condicionando diferencias significativas de supervivencia entre pacientes con tumores T1 y T2 (Tabla 3) tanto en series de pacientes tratados con cirugía o radioterapia. La supervivencia de pacientes con tumores de 2 cm de diámetro es mejor que la de los pacientes con tumores mayores de 5 cm. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál es el tamaño a partir del cual, el pronóstico empeora.

El estadiaje clínico del factor N es esencial. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales influye profundamente en el pronóstico y tratamiento de los pacientes con CPNPC. La presencia de adenopatías N1 conlleva una resección más extensa, con mayor riesgo y con menores perspectivas de supervivencia, pero no contraindica habitualmente la intervención. Los pacientes con estadio II que presentan un solo ganglio N1 o su localización es lobar, muestran mejor evolución que los que albergan múltiples adenopatías o localización hilar.

Tabla 3. Tasas de supervivencia en estadios precoces de CPNPC, tratados quirúrgicamente.

			Estadio clínico		Estadio patológico	
			1 año	5 años	1 año	5 años
Estadio I	IA	T ₁ N ₀ M ₀	91%	61%	94%	67%
	IB	T ₂ N ₀ M ₀	72%	38%	87%	57%
Estadio II	IIA	T ₁ N ₁ M ₀	79%	34%	89%	55%
	IIB	T ₂ N ₁ M ₀	61%	24%	78%	39%
		T ₃ N ₀ M ₀	55%	22%	76%	38%

CPNPC: Carcinoma de pulmón no de célula pequeña

La existencia de adenopatías mediastínicas N2 afecta gravemente el pronóstico, pero algunos pacientes con mínima enfermedad ganglionar pueden beneficiarse de la resección. Los pacientes con afectación N3 tienen un pronóstico ominoso y son inoperables de entrada. La TC es útil para demostrar aumento del tamaño de los ganglios regionales, pero al no ser ese un criterio específico de malignidad, su precisión diagnóstica es sólo del 56-89%, similar a la de la RM. Por ello con frecuencia se requieren pruebas invasivas como la mediastinoscopia (o más raramente mediastinostomía anterior, toracoscopia o toracotomía), para confirmar histológicamente la afectación ganglionar del mediastino. Estudios recientes indican que la tomografía por emisión de positrones (PET) es más precisa que la TC, pero su papel en el estadiaje del CPNCP no está todavía bien definido.

Es importante resaltar que aunque el estadio es el FP más importante en esta enfermedad, el factor que domina la elección del tratamiento es el estudio de los ganglios linfáticos, confirmado con mediastinoscopia.

La supervivencia a los 5 años después de resección quirúrgica en pacientes con metástasis ganglionares confirmadas por mediastinoscopia es sólo del 9% y la mayoría de los centros consideran inadecuada la intervención, recomendando tratamiento con radioterapia, generalmente con quimioterapia asociada. También es interesante que los pacientes con mediastinoscopia negativa, pero que después de la resección resultan ser N2 patológicos, con enfermedad mínima tienen una supervivencia del 24% a 5 años, un dato que reitera la importancia del estado de los ganglios mediastínicos.

Cuando la enfermedad resulta irresecable por su extensión locoregional, se denomina localmente avanzada. El tratamiento de estos pacientes consiste en la combinación de radioterapia y quimioterapia. Existen muchos FP identificados en este subgrupo, aunque sólo algunos predicen la evolución a largo plazo, de una forma consistente y reproducible: el estado general es el más importante de ellos, refle-

jando medianas de supervivencias significativamente diferentes entre pacientes con distintos niveles de capacidad funcional. La presencia de derrame pleural conlleva un pronóstico ominoso. La mayoría de los derrames pleurales asociados a CPNCP son malignos, especialmente si son exudados, aunque en varios estudios la presencia de derrame pleural supone una pésima evolución, independientemente de la citología resultante del líquido. Los pacientes con adenopatías supraclaviculares, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia, generalmente se consideran incurables, ofreciéndoseles tratamiento sólo paliativo. Sin embargo, una amplia revisión efectuada en 1999 concluía que la afectación supraclavicular no se asociaba a tasas inferiores de supervivencia o supervivencia libre de enfermedad estadísticamente significativas en análisis multivariantes, y que esos pacientes no deberían excluirse de esquemas con radioterapia y quimioterapia con intento curativo⁹.

Para establecer el factor M, son muy útiles la historia detallada y el examen físico. La debilidad y la pérdida de peso son síntomas indicativos de enfermedad diseminada, pero con frecuencia la clínica aparece más focalizada como por ejemplo dolor óseo, cefalea o alteraciones bioquímicas que requieren investigación con pruebas específicas. A pesar de que otras localizaciones, que son asentamiento frecuente de metástasis puedan no dar síntomas, como las glándulas suprarrenales o el hígado, no existe indicación aceptada para investigar enfermedad metastásica oculta, incluso en pacientes con un estadio potencialmente resecable, dado su escasísimo rendimiento¹⁰. La presencia de metástasis a distancia siempre se asocia a enfermedad incurable, con perspectivas de supervivencia corta. Sin embargo, hay localizaciones metastásicas que predicen una evolución peor, tales como las metástasis en huesos o hígado. Las metástasis cerebrales son frecuentes, pero si la lesión es única, su control con radioterapia o cirugía puede suponer una supervivencia más prolongada.

Otros FP asociados con el tumor

Marcadores serológicos: se han usado varios marcadores serológicos para detec-

tar pacientes con CPNCP, para identificar aquellos con enfermedad avanzada o para inferir información pronóstica. Los más utilizados han sido el antígeno carcinoembrionario (CEA), CA-125, CA 19.9, etc. De ellos el más estudiado ha sido el CEA, habiéndose encontrado relación entre valores elevados preoperatorios y recaída posterior de la enfermedad¹¹. Sin embargo, elevaciones del CEA se producen habitualmente en estadios avanzados.

Un incremento en las cifras de LDH predicen mal pronóstico, relacionándose con enfermedad avanzada y peor respuesta al tratamiento.

Marcadores moleculares: la posibilidad de determinar alteraciones de oncogenes y genes supresores de tumores, ha permitido la detección de nuevos FP¹².

K-ras es el miembro más importante de la familia de oncogenes ras en el CPNCP. Es en el adenocarcinoma donde se observan la mayoría de las mutaciones de este oncogen. Se ha encontrado una clara relación entre la activación de K-ras y riesgo de recaída en adenocarcinomas resecaados. El riesgo relativo de muerte en pacientes con mutaciones de este oncogen es 5,6, comparado con aquellos que no la presentan. A pesar de que la información procede de estudios retrospectivos, hay muy poca controversia acerca de su valor como marcador molecular.

Los protooncogenes C-erbB-1 y C-erbB-2 (HER-2/neu) también han sido objeto de estudio. C-erbB-1 codifica un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr). Las mutaciones en C-erbB-1 pueden dar lugar a activación de EGFr, con el resultado de crecimiento tumoral descontrolado. Aunque existe alguna relación documentada entre sobreexpresión de EGFr y supervivencia acortada en el CPNCP estadio I, todavía no hay datos suficientes para considerarlo un marcador molecular con significación pronóstica. C-ErbB-2 codifica una tirosina cinasa transmembrana (p185neu), que funciona también como un receptor de factor de crecimiento. La sobreexpresión de p185neu en adenocarcinomas se considera actualmente como un FP negativo independiente.

Las mutaciones del gen supresor de tumor p53 son las que con más frecuencia se asocian con cánceres humanos y ocurren en el 50% de CPNCP. Hay una gran controversia sobre su aceptación como FP molecular en esta enfermedad, dada la disparidad de resultados existentes.

El gen supresor de tumor del retinoblastoma (RB) codifica una proteína nuclear que interactúa con la proteína p53. La pérdida de expresión de la proteína de RB, sobre todo si es simultánea a la sobreexpresión de la proteína p53, se considera un FP negativo.

La sobreexpresión del protooncogen BCL-2, sorprendentemente parece relacionarse con mejoría en la supervivencia.

Los marcadores de proliferación tumoral estiman la proporción de células tumorales cercanas a la mitosis. Ki-67 es el que más utilidad tiene como FP. Esta proteína se utiliza para identificar tumores que se dividen rápidamente. Varias series han asociado altos índices de proliferación usando Ki-67 con una reducción en la supervivencia. Se está investigando actualmente el papel pronóstico de una proteína implicada en la replicación de ADN (PCNA), presente en células en rápida proliferación. A pesar del interés suscitado por otros marcadores como la ploidía, contenido de ADN celular, índice mitótico o fracción de células en fase S del ciclo celular, hoy ninguno de ellos tiene valor reconocido como FP.

La angiogénesis y la degradación de la membrana basal son dos procesos necesarios para que un tumor crezca y se haga invasivo. La neovascularización inducida por el tumor o angiogénesis, se mide identificando el número de microvasos por técnicas como el anticuerpo monoclonal CD34, específico para células endoteliales o la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros. Así, los tumores más vascularizados ocasionan una significativa disminución de la supervivencia. Del mismo modo, los tumores que producen mayor cantidad de proteasas que degradan la matriz mucoproteica que rodea el epitelio bronquial normal, son más proclives a la invasión y metastatización. Una mayor expresión de metalo-

proteínasa, activadores de plasminógeno y catepsina B, se acompaña de acortamiento en la supervivencia¹³.

La detección de micrometástasis ocultas, por medio de marcadores biológicos moleculares a nivel de ganglios linfáticos o de médula ósea, se ha mostrado como un FP negativo para la supervivencia. Usando técnicas inmunohistológicas o especialmente técnicas de rt-PCR se ha llegado a detectar la presencia de una célula tumoral entre 10⁵ a 10⁸ células normales. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y la expresión de p53 han sido los marcadores moleculares utilizados para ello.

FP dependientes del paciente

El FP más importante relacionado con el enfermo, es el estado general o *performance status* (PS). Se han ideado diversas escalas para cuantificar la capacidad funcional de los pacientes, siendo las más utilizadas las de Karnofsky y ECOG (Tabla 4). La información obtenida de ellas se correlaciona directamente con la supervivencia y predice la respuesta al tratamiento. Los pacientes con enfermedad no resecable y un índice de Karnofsky del 70-80% o superior tienen una supervivencia más prolongada que los que presentan un índice más bajo. Además, al menos un estudio ha demostrado que en pacientes con enfermedad en estadio precoz, un índice de Karnofsky de 70 ó inferior es un fuerte predictor de menor supervivencia. Se ha comprobado que existe una relación directa entre la tolerancia y respuesta al tratamiento en los estadios avanzados y los

índices de buen estado general de ambas escalas.

Se ha investigado el impacto de la pérdida de peso sobre el pronóstico y aunque varios estudios randomizados interpretan la existencia de una pérdida ponderal superior al 5% del peso total, durante los tres meses previos al diagnóstico, como un predictor de mala evolución, no todos los estudios lo confirman. Por este motivo, en 1994 la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón concluyó que este dato no debería recibir el nivel de importancia asignado al estadio o al estado general.

Varios estudios confieren al sexo valor pronóstico, considerando que incluso cuando esta variable se evalúa en análisis multivariantes, las mujeres presentan mejor evolución que los varones.

Aunque existe una tendencia relativamente generalizada a considerar la edad como un predictor independiente de mal pronóstico, la mayoría de los estudios no corroboran esa idea. Por tanto, en ausencia de otros factores condicionantes de la evolución, no debería utilizarse la edad por sí misma para tomar decisiones terapéuticas.

La existencia de enfermedades severas asociadas, particularmente patología cardiopulmonar crónica, puede condicionar que un paciente técnicamente resecable resulte inoperable. La radioterapia produce en pacientes irresecables con estadio I de la enfermedad tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, que oscilan entre el 25 y el 73%. Por ello, salvo que el estado funcional sea realmente extremo, todos los pacientes médicamente inopera-

Tabla 4. Estado clínico del paciente. Correlación entre los distintos niveles de las escalas de Zubrod (ECOG)* y de Karnofsky.

ECOG	KARNOFSKY	DEFINICIÓN
0	100	Asintomático
1	80-90	Con síntomas. Ambulatorio
2	60-70	Con síntomas. En cama menos del 50% del día
3	40-50	Con síntomas. En cama más del 50% del día
4	20-30	Postrado en cama

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

bles con estadio precoz, deberían recibir radioterapia con intención curativa.

Por último, la presencia de síntomas al diagnóstico como hemoptisis, dolor o tos, se asocia en algunos estudios a un peor pronóstico que la detección incidental de la enfermedad en una radiografía de tórax, en pacientes con estadio I.

FP dependientes del tratamiento

Hemos comentado reiteradamente que la cirugía ofrece las mejores posibilidades de supervivencia a los pacientes con estadios precoces. Para pacientes con tumores T1N0M0 y T2N0M0 limitados a un lóbulo, el tratamiento quirúrgico estándar consiste en la realización de una lobectomía anatómica, independientemente del tamaño inicial del tumor. Debido a que muchos pacientes presentan limitaciones funcionales importantes que podrían verse agravadas con tal resección de tejido pulmonar o que más raramente presentan tumores bilaterales sincrónicos, se han ideado diversos tipos de resecciones limitadas, habitualmente consistentes en segmentectomías anatómicas o resecciones en cuña. Estos procedimientos se acompañan de menos tejido funcionante resecado y menos mortalidad operatoria, pero la tasa de recaídas locales es tres veces superior y la mortalidad global aumenta en un 30%. Así, aun cuando suponen una forma de tratamiento aceptada en determinados pacientes, su uso generalizado no está justificado. En pacientes con T1N1M0 y T2N1M0, el tratamiento recomendado es la resección completa con linfadenectomía mediastínica.

La radioterapia postoperatoria ha producido una reducción significativa en la tasa de recaídas locales (no de la supervivencia), en carcinomas epidermoides estadios II y III, manteniendo la calidad de vida de los pacientes durante más tiempo.

Se ha comentado anteriormente que la radioterapia puede controlar tumores estadio I, en pacientes inoperables por razones médicas, pudiendo considerarse una alternativa no invasiva a la resección en cuña. Se han descrito varios FP favorables para conseguir el control local en el CPNCP cuando se administra radioterapia:

tamaño del tumor inferior a 4 cm, ausencia de invasión de la pared costal, dosis superior a 60 Gy, administración en curso continuo y respuesta completa a los seis meses de haber finalizado el tratamiento¹⁴.

A pesar de unos resultados claramente insatisfactorios, la radioterapia a dosis de 60-65 Gy, ha sido durante las últimas décadas el tratamiento de referencia en los pacientes con CPNCP con enfermedad localmente avanzada. Recientemente, se han obtenido mejoras a través de varias vías. El fraccionamiento acelerado en curso continuo (CHART) consistente en la administración de tres fracciones de 1.5Gy, diariamente, hasta una dosis total de 54Gy, ha conseguido una mejoría significativa en la supervivencia a los 5 años frente a la administración convencional de 60Gy (30% frente a 20%)¹⁵. La administración de quimioterapia asociada a la radioterapia, bien de forma secuencial o concurrente también ha motivado un impacto beneficioso aunque modesto, en varios estudios randomizados y dos meta-análisis recientemente publicados¹⁶.

Desde que hace algunos años se demostrara que la quimioterapia mejora la supervivencia en el CPNCP avanzado, comparado con los mejores cuidados de soporte, se ha convertido en el tratamiento aceptado para esos enfermos. El único predictor independiente de prolongación de la supervivencia durante los años 80 fue el uso de cisplatino dentro de los esquemas quimioterápicos utilizados. La aparición de nuevos agentes como vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o gemcitabina, han tenido un pequeño pero significativo impacto en la evolución de los pacientes con CPNCP avanzado. En la actualidad están en marcha estudios cooperativos para definir la mejor combinación de los mismos.

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA

El CPCP supone el 20-25% de todos los carcinomas pulmonares. Siguiendo el esquema empleado anteriormente, analizaremos a continuación las distintas variables consideradas FP en CPCP.

FP dependientes del tumor

Diversos autores han descrito distintas tasas de respuesta y de supervivencia en función del aspecto histopatológico del CPCP. La clasificación histopatológica del CPCP más aceptada es la actualizada por la OMS en 1999²; en ella, las variantes celulares de CPCP descritas en anteriores clasificaciones (carcinoma de células pequeñas tipo "oat cell" e intermedio, carcinoma mixto de células pequeñas y grandes, y carcinoma combinado con componente escamoso y/o glandular) se reconocen como combinaciones incluidas dentro de una única categoría de CPCP, conocida como carcinoma combinado de célula pequeña (Tabla 1). Varios estudios han señalado que los pacientes con forma combinada de CPCP presentan una menor supervivencia, disminución de la respuesta a la quimioterapia y peor evolución clínica que los pacientes con CPCP puro¹⁷.

El estadio en el CPCP, es también un FP de importancia. El papel fundamental del estadio consiste en establecer la cantidad de tumor presente y su distribución anatómica. Sin embargo, la extensión de tumor detectable, tiene importantes limitaciones para predecir la evolución de esta enfermedad, ya que la extensión no refleja necesariamente su agresividad. Por tanto, el estadio no puede usarse aisladamente para realizar un pronóstico preciso, sin ayuda de otros factores capaces de predecir el comportamiento biológico de las células tumorales. El estadio, además de evaluar la extensión de la enfermedad, trata de identificar un pequeño grupo de pacientes que pueda beneficiarse de la radioterapia y menos frecuentemente de la resección quirúrgica. El estadiaje también determinará el pronóstico para cada grupo. El hecho de que este tipo de tumor se presente en más del 90% de los casos como enfermedad localmente avanzada o como enfermedad metastásica, ha supuesto que para la mayoría de los pacientes la primera opción terapéutica sea la quimioterapia, no siendo tan útil la clasificación TNM como en el CPNCP. Algunos ensayos retrospectivos demuestran que un pequeño porcentaje de pacientes con CPCP, que presentan tumores pequeños y sin afecta-

ción ganglionar podrían beneficiarse de la cirugía, alcanzándose supervivencias a los 5 años de hasta un 68%, similar a estadios T₁₋₂N₀ de CPNCP¹⁸. Por todas estas razones, pero fundamentalmente, porque un subgrupo de pacientes cuya enfermedad se encuentra circunscrita al tórax, puede recibir radioterapia asociada a quimioterapia, con intención curativa, es por lo que los pacientes con CPCP se clasifican habitualmente de acuerdo al sistema desarrollado por *The Veteran's Administration Lung Cancer Study Group*^{6,19} en dos estadios:

Estadio limitado (EL): incluye tumores confinados a un hemitórax y sus ganglios regionales (mediastínicos ipsilaterales, supraclaviculares ipsilaterales e hiliares contralaterales).

Estadio extendido (EE): cuando el tumor se encuentra más allá de las localizaciones mencionadas en EL.

Así, el EL se define como enfermedad o tumor localizado donde la radioterapia puede emplearse con intención curativa. Para algunos autores, es tema de controversia incluir en este grupo a pacientes con afectación ganglionar mediastínica contralateral, así como los pacientes que presenten derrame pleural ipsilateral con citología positiva o negativa. Pacientes con afectación del nervio laríngeo recurrente o síndrome de obstrucción de la vena cava superior, también se consideran EL. En este estadio, los mejores resultados presentados hasta el momento en cuanto a supervivencia y control locorregional, se han obtenido con el empleo simultáneo de quimio y radioterapia en pacientes cuya enfermedad se presentaba confinada a un hemitórax con o sin afectación de fosa supraclavicular ipsilateral y sin visualizarse derrame pleural en radiografía simple de tórax. De la misma forma, el E.E también se ha definido como cualquier evidencia de enfermedad fuera del tórax. En estos casos, la radioterapia no sería útil al menos con intención curativa, pues un tratamiento de tal envergadura comportaría una elevada toxicidad para el paciente sin haber demostrado beneficio en la supervivencia.

La presencia de metástasis ganglionares mediastínicas en pacientes con EL

supone un factor adverso para la supervivencia, mientras que en EE el número de metástasis y la localización de éstas, también se relaciona con el pronóstico^{20,21}. El estadije clínico al igual que en CPNCP, se iniciará con una anamnesis y examen físico completos, además de un perfil hematológico incluyendo bioquímica, transaminasas, fosfatasas alcalinas y niveles de LDH. La radiografía de tórax resulta insuficiente para determinar la extensión de la enfermedad, sobre todo si el paciente es un buen candidato a tratamiento localizado, por lo que se requerirá la realización de TC torácico que además ayudará a planificar el tratamiento radioterápico^{22,23}.

En los pacientes que no presenten evidencia de EE en el estudio inicial, está indicado descartar enfermedad metastásica oculta. Aproximadamente un 30% presentan al diagnóstico afectación de órganos intraabdominales como el hígado y glándulas adrenales, por lo que es obligada la realización de una TC abdominal, dado que la presencia de niveles normales de transaminasas, LDH y fosfatasas alcalinas no excluyen la existencia de metástasis hepáticas. Para completar un estadije adecuado, es preciso realizar gammagrafía ósea y TC cerebral (dada la frecuente afectación de la enfermedad a estos niveles en el momento del diagnóstico).

A diferencia de los pacientes con CPNCP, la broncoscopia cumple sólo la función de obtener material para realizar el diagnóstico histológico, pero no es esencial en el estadije. De forma similar ocurre con la mediastinoscopia, que sólo se consideraría para los casos excepcionales de tumores pequeños que pudieran beneficiarse de la cirugía.

La afectación de la médula ósea en pacientes EE parece que comporta un peor pronóstico, pero si es la única localización metastásica, puede no ser así. La presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico, no necesariamente empeora el pronóstico, pero sí cuando ocurre a lo largo de la evolución, con una mediana de supervivencia de tres meses cuando se trata de EL y de mes y medio cuando es EE. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con afectación cerebral como

única localización de enfermedad extendida tienen una mediana de supervivencia no muy diferente de los pacientes con EL, aunque la supervivencia a largo plazo es extremadamente rara y la recaída en el cerebro después de la irradiación es frecuente^{24,25}.

También la afectación hepática se correlaciona con un mal pronóstico, y éste es más grave cuanto mayor es el número de metástasis a este nivel.

Otros FP asociados con el tumor

Marcadores serológicos: En el CPCP el marcador más útil es la enolasa neuronal específica (NSE); tiene una sensibilidad del 65-85% y una especificidad del 75-89%. Se correlaciona con la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la supervivencia suponiendo su aumento un peor pronóstico²⁶.

El CEA, también se correlaciona con el volumen tumoral y la respuesta a la quimioterapia²⁷.

Un incremento del nivel de LDH en suero, también se correlaciona con la masa tumoral, pronóstico y respuesta terapéutica tanto en EL como en EE.

Marcadores moleculares: La identificación de alteraciones en distintas familias de oncogenes en pacientes con CPCP ha ayudado a determinar mejor el pronóstico de estos pacientes. Muy frecuente es encontrar anomalías en la familia de oncogenes myc (c-myc, n-myc, l-myc) cuya sobreexpresión se ha asociado a un peor pronóstico y a supervivencia acortada.

Se han identificado mutaciones en el gen supresor de tumor p53 hasta en más del 90% de pacientes con CPCP correlacionándose con menor supervivencia en algunos estudios, aunque queda por determinarse. Un pequeño grupo de pacientes con CPCP desarrolla anticuerpos frente a la proteína p53, pudiendo conducir a una respuesta tumoral inmune y asociarse a una supervivencia más prolongada²⁸.

El desarrollo de quimiorresistencia en el comportamiento biológico del CPCP, es todavía un fenómeno de intriga, y el mecanismo más estudiado al respecto, es la expresión del gen resistente a múltiples

drogas (MDR-1), el cual sigue dejando muchas dudas respecto a la predicción de respuesta a la quimioterapia.

Un valor bajo de albúmina sérica puede correlacionarse con un volumen tumoral elevado y en algunos ensayos ha dejado patente su valor pronóstico en pacientes con CPCP.

La presencia de anemia al diagnóstico suele indicar enfermedad avanzada en la mayoría de los casos. Otros datos que frecuentemente se asocian a mal pronóstico son elevación de la fosfatasa alcalina, hiponatremia o hipouricemia.

FP dependientes del paciente

El FP de mayor peso tanto en EE como en EL del CPCP es el estado general del paciente presentando mejor supervivencia aquellos con un PS de 0-2 frente a los de mayor PS. El PS es además el factor de riesgo más importante para la mortalidad relacionada con el tratamiento.

En algunos estudios, la pérdida de peso es un FP desfavorable independientemente del estadio y PS del paciente²⁹.

La edad avanzada como FP ha sido objeto de controversia. Algunos estudios sugieren que la supervivencia es menor en estos pacientes, probablemente en relación a una peor tolerancia y mayor toxicidad derivada de un tratamiento quimioterápico radical³⁰. Otros estudios no encuentran esa diferencia.

En cuanto al sexo, en algunos grandes ensayos cooperativos se detecta una mayor supervivencia en mujeres respecto a los varones, sobre todo si tienen EL. Wolf y col³¹ en un estudio de 766 pacientes concluye que el sexo tiene un papel predictivo en la supervivencia, siendo favorable para el sexo femenino quizás porque las mujeres muestran mejor tolerancia al tratamiento que los varones, y por razones hormonales.

El CPCP es el tumor que más frecuentemente se asocia a síndromes paraneoplásicos. El síndrome ectópico de Cushing se ha asociado a una menor supervivencia y a frecuentes complicaciones durante el tratamiento con quimioterapia. Otro frecuente síndrome asociado a CPCP es el SIADH,

que aunque no se ha demostrado claramente correlación con el estadiaje de la enfermedad y pronóstico, la presencia de hiponatremia debida a la secreción del factor natriurético atrial, constituye un factor pronóstico negativo.

También ha quedado establecido que la presencia de síntomas precediendo al diagnóstico, se asocia a menor supervivencia.

FP dependientes del tratamiento

Es bien conocida la mayor sensibilidad del CPCP a la quimioterapia y radioterapia respecto de otros tipos de carcinomas pulmonares. Sin embargo, a pesar de la introducción de nuevos esquemas de tratamientos combinados que han logrado aumentar la supervivencia, el pronóstico todavía sigue siendo pobre, sobreviviendo a los 5 años desde el momento del diagnóstico, únicamente un 5-10% de los pacientes. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es inferior a 3 meses; aproximadamente de 5 a 7 semanas para pacientes con EE y de unas 12 semanas para los que se presentan con EL.

El papel de la cirugía ha sido muy controvertido; la afectación de ganglios regionales y diseminación hematógena precoz al diagnóstico, han contribuido a que menos de un 5% de los pacientes con CPCP sean candidatos de resección quirúrgica. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran un escaso beneficio en el control local de la enfermedad, únicamente en pacientes sin ganglios afectos al diagnóstico³². Sin embargo, no se encuentra tal beneficio en otros estudios. Así, un estudio prospectivo randomizado del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) analizó 328 pacientes con EL y concluyó que la resección pulmonar no parecía ser útil en el tratamiento del CPCP, no mejoraba la supervivencia en enfermos cuya enfermedad respondía a quimioterapia, y tampoco afectaba al patrón de recaída³³.

La quimioterapia es el tratamiento fundamental de los pacientes con CPCP. La combinación de distintas drogas como ciclofosfamida (C), adriamicina (A), vincristina (V), cisplatino (P) y etopósido (E) entre otros, ha ofrecido mejores resulta-

dos en cuanto a supervivencia que el uso de un único agente, alcanzando respuestas globales del 50 al 90% en todos los estadios, con respuestas completas superiores al 50% en EL y hasta el 30% en el EE.

Con la intención de vencer las resistencias a fármacos y obtener mejores resultados se han utilizado esquemas, combinando un mayor número de drogas, sin obtener un impacto significativo en la supervivencia, pero sí un aumento importante de toxicidad³⁴. El empleo de esquemas de quimioterapia alternante como por ejemplo CAV/EP, tampoco ha logrado un beneficio significativo en la supervivencia; si bien algún estudio ha demostrado una discreta mejoría únicamente en pacientes con EL³⁵.

En los últimos 15 años se han publicado varios estudios randomizados que comparan dosis estándar frente a altas dosis de quimioterapia, y hasta el momento no se ha demostrado de forma concluyente que la intensidad de dosis modifique claramente la mediana de supervivencia. En algún estudio y tal como ocurría con los esquemas de quimioterapia alternante, la supervivencia mejoraba sólo en pacientes que presentaban EL, no observándose diferencias en pacientes con EE³⁶. Un estudio randomizado del grupo oncológico SWOG, publicado en 1999, observaba un mayor número de respuestas con altas dosis de quimioterapia a expensas de incrementar la mortalidad relacionada con el tratamiento, sin obtener mejores resultados en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global³⁷.

Diversos estudios han demostrado la eficacia antitumoral de la combinación etopósido-cisplatino y su menor toxicidad torácica (esofagitis, afectación cardíaca) cuando se asocia a la radioterapia, que los regímenes empleados anteriormente, basados fundamentalmente en ciclofosfamida y adriamicina. Esto ha permitido administrar dosis completas de radioterapia con menor morbilidad. Los mejores resultados en pacientes con EL, se han obtenido con el empleo simultáneo de radioterapia y quimioterapia basada en EP, mejorando de forma notoria la supervivencia global y el periodo libre de enfer-

medad. Estos resultados se reafirman en recientes meta-análisis, alcanzando medianas de supervivencia de 18 a 24 meses y supervivencia a los 2 años de un 40-50% con menos de un 3% de mortalidad relacionada con el tratamiento³⁸. El carboplatino, igualmente asociado al etopósido muestra menos toxicidad y similar eficacia respecto a tasas de respuesta.

A pesar de producir un incremento de la toxicidad hematológica, pulmonar y esofágica, la radioterapia hiperfraccionada acelerada ha mejorado el control locorregional hasta en un 25% y ha incrementado la supervivencia en un 5% en pacientes con EL, fundamentalmente si se añade de forma precoz a la quimioterapia³⁹. No obstante, todavía queda bastante por definir la manera óptima de integrar la radioterapia a la quimioterapia.

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con CPCP es la presencia de metástasis cerebrales, por ello pacientes con respuesta completa y algunos con respuesta parcial, son candidatos a recibir irradiación craneal profiláctica (ICP), observándose un incremento en la supervivencia global en un 5,4% a los 3 años⁴⁰.

Actualmente se está investigando la actividad antitumoral de nuevos agentes como el irinotecán, topotecán, vinorelbina, taxanos entre otros, con el deseo de definir las óptimas combinaciones y alcanzar un mayor impacto en la supervivencia en pacientes con CPCP⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOODWIN PJ, SHEPHERD FA. Economic issues in lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3900-3912.
2. FRANKLIN WA. Diagnosis of lung cancer: pathology of invasive and preinvasive neoplasia. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 1): 80S-89S.
3. TRAVIS WD, COLBY TV, CORRIN B et al. Histological typing of tumors of lung and pleura. En: Sobin LH, ed. *World Health Organization International Classification of tumors*. 3rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1999.
4. GAIL MH, EAGAN RT, FELD R, GINSBERG R, GOODELL B, HILL L et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small-cell

- lung cancer: a report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984, 64: 1802-1813.
5. FRANKLIN WA. Pathology of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 3-12.
 6. MOUNTAIN CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
 7. FELD R, ABRATT R, GRAZIANO S, JASSEM J, LACQUET L, NINANE V et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17(Suppl 1): S3-S10.
 8. PATZ EF JR. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 1): 90S-95S.
 9. MACHTAY M, SEIFERHELD W, KOMAKI R, COX JD, SAUSE WT, BYHARDT RW. Is prolonged survival possible for patients with supraclavicular node metastase in non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy?: Analysis of the Radiation Therapy Oncology group experience. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1999; 44: 847-853.
 10. DESLAURIERS J, GREGOIRE J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 1): 96S-103S.
 11. YANAGI S, SUGIURA H, MORIKAWA T, KAJI M, OKUSHIBA S, KONDO S et al. Tumor size does not have prognostic in stage Ia NSCLC. *Anticancer Res* 2000, 20 (2B): 1155-1158.
 12. ESPINOSA ARRANZ J, GONZÁLEZ BARÓN M, JALÓN LÓPEZ JI. Cáncer de pulmón (I). En: González Barón M (ed). *Oncología Clínica*, vol. 2. Interamericana. McGraw-Hill. 2.^a edición. Madrid, 1998; 35-55.
 13. COX G, JONES JL, WALKER RA, STEWARD WP, O'BYRNE KJ. Angiogenesis and non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 27: 81-100.
 14. KUPELIAN PA, KOMAKI R, ALLEN P. Prognostic factors in the treatment of node negative non small cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1996; 36: 607-613.
 15. SAUNDERS MI, DISCHE S, BARRETT A. Randomized multicentre trials of CHART vs. conventional radiotherapy in head and neck and non small cell lung cancer: an interim report. CHART Steering Committee. *Br J cancer* 1996; 73: 1455-1462.
 16. JOHNSON DH, TURRISI AT. Combined modality treatment for locally advanced, unresectable non small cell lung cancer. En: Pass Hi, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editors. *Lung Cancer Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Wilkins 2000: 910-920.
 17. IHDE DC, PASS HI, GLATSTEIN E. Small cell lung cancer. En: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th edition, edited by Vincent T. Devita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg, 911-918.
 18. SHEPHERD FA, GINSBERG RJ, FELD R, EVANS WK, JOHANSEN E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 385-393.
 19. ZELEN M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother. Rep* [3] 1973; 4: 31-42.
 20. SAGMAN U, MAKI E, EVANS WK, SHEPHERD FA, SCULIER JP, HADDAD R et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1639-1649.
 21. SHEPHERD FA, GINSBERG RJ, HADDAD R, FELD R, SAGMAN U, EVANS WK et al. Importance of clinical staging in limited small cell lung cancer: a valuable system to separate prognostic subgroups. *J Clin Oncol* 1993; 11:1592-1597.
 22. RICHARDSON G, VENZON D, EDISON M, BROWN M, FRAME JN, IHDE DC et al. Application of an algorithm for staging small-cell lung cancer can save one third of the initial evaluation costs. *Arch Intern Med* 1993; 153: 329-337.
 23. WEBB WR, GATSONIS C, ZERHOUNI EA, HEELAN RT, GLAZER GM, FRANCIS IR et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group 1991; 178: 705-713.
 24. GIANNONE L, JOHNSON DH, HANDE KR, GRECO FA. Favorable prognosis of brain metastases in small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 386-389.
 25. HARDY J, SMITH I, CHERRYMAN G, VINCET M, JUDSON I, PERREN T et al. The value of computed tomographic (CT) scan surveillance in the detection and management of brain metastases in patients with small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 684-686.
 26. VIALARD JL, CAILLAUD D, KANTELIP B, MOLINA C, DASTUGUE B. Enzymatic determination of serum neuron specific enolase in small cell lung cancer. Utility of the serum neuron specific enolase/serum non neuronal enolase ratio. *Chest* 1998; 93: 1225-1233.
 27. SCULIER JP, FELD R, EVANS WK, SHEPHERD FA, DE BOER G, MALKIN DG et al. Carcinoembryonic antigen: a useful prognostic marker in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1349-1354.

28. ZALCMAN G, TREDANIEL J, SCHLICHTHOLZ B, URBAN T, MILLERON B, LUBIN R et al. Prognostic significance of serum p53 antibodies in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2000; 20: 89: 81-86.
29. SOUHAMI R, BRADBURY I, GEDDES D. Prognostic Significance of Laboratory Parameters Measured at Diagnosis in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 2878-2882.
30. RAWSON N, PETO J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 1991; 61: 597-604.
31. WOLF M, HOLLE R, HANS K, DRINGS P, HAVEMANN K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991; 63: 986-992.
32. MENTZER SJ, REILLY JJ, SUGARBAKER DJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1993; 103 (4 Suppl): 349S-351S.
33. LAD T, PIANTADOSI S, THOMAS P, PAYNE D, RUCKDESCHEL J, GIACCONE G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106: 320s-323s.
34. JETT RR, EVERSON L, THERNEAU TM, KROOK JE, DALTON RJ, MARSCHKE RF JR et al. Treatment of limited-stage small-cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine with or without etoposide; a randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 33-38.
35. ROTH BJ, JOHNSON DH, EINHORN LH, SCHACTER LP, CHERUG NC, COHEN HJ et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282-291.
36. IHDE DC, MULSHINE JL, KRAMER BS, STEINBERG SM, LINNOILA RI, GAZDAR AF et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2022-2034.
37. MURRAY N, LIVINGSTON RB, SHEPHERD FA, JAMES K, ZEE B, LANGLEBEN A et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300-2308.
38. JOHNSON BE, BRIDGES JD, SOBCECK M, GRAY J, LINNOILA RI, GAZDAR AF et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14: 806-813.
39. PIGNON JP, ARRIAGADA R, IHDE DC, JOHNSON DM, PERRY MC, SOUHAMI RL et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
40. AUPERIN A, ARRIAGADA R, PIGNON JP, LE PECHOUX C, GREGOR A, STEPHENS RJ 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.
41. KELLY K. New chemotherapy, agents for small-cell lung cancer. *Chest*, 2000; 117 (4 Suppl 1): 156S-162S.