

# Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV. Posible beneficio de la quimioterapia en la práctica asistencial

*Dres. Liliana Suárez\*, Lucía Delgado†, Yasmin Afonzo‡, Enrique Barrios§, Ignacio Musé¶, Alberto Viola††*

Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay

## Resumen

*El objetivo del presente estudio fue evaluar la sobrevida de pacientes portadores de cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) estadio IV manejados según la práctica clínica estándar, de acuerdo al tratamiento instituido.*

*Se evaluaron retrospectivamente todos los pacientes portadores de CPCNP estadio IV y sin tratamiento previo asistidos en el período enero de 1994 - julio de 1997. Se estudiaron 86 pacientes, 71 del sexo masculino y 15 del sexo femenino. La edad mediana fue 61 años (rango: 35-85). Treinta y cuatro pacientes recibieron quimioterapia (QT) en base a una sal de platino, asociada o no a radioterapia (RT) (grupo 1); 26 fueron tratados con RT torácica (grupo 2), y 26 recibieron tratamiento sintomático exclusivo (grupo 3). Se realizó el análisis de sobrevida de acuerdo al tratamiento realizado y teniendo en cuenta otras variables con posible influencia en la sobrevida.*

*La mediana de los tiempos de sobrevida de todos los pacientes estudiados fue 4,5 meses (IC 95%: 3,0-6,5 meses). El riesgo de morir fue significativamente superior para los pacientes del grupo 1 en relación a los pacientes de los grupos 2 y 3 (modelo de Cox,  $p = 0,0002$ ). La mediana de los tiempos de sobrevida de los grupos 1, 2 y 3 fue 7 meses versus 3,2 meses versus 2 meses, respectivamente.*

*Se concluye que la sobrevida de los pacientes con CPCNP estadio IV manejados según la práctica clínica estándar es similar a la reportada en los estudios clínicos prospectivos, siendo superior en el grupo tratado con QT basada en cisplatino.*

**Palabras clave:** *CARCINOMA DEL PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA – quimioterapia. CARCINOMA DEL PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA – radioterapia. TASA DE SUPERVIVENCIA.*

\* Asistente del Servicio de Oncología Clínica.

† Prof. Adj. del Servicio de Oncología Clínica y Prof. Agda. del Departamento Básico de Medicina.

‡ Ex Residente del Servicio de Oncología Clínica.

§ Prof. Agdo. del Departamento de Biofísica. Facultad de Medicina.

¶ Prof. Director del Servicio de Oncología Clínica.

†† Prof. Agdo. del Servicio de Oncología Clínica.

**Correspondencia:** Dra. Liliana Suárez

Real de Azúa, Solar 11 Manzana 49 (Solymar), Canelones, Uruguay.  
E-mail: lishmontevideo@hotmail.com

Recibido: 20/2/04.

Aceptado: 20/9/04.

## Introducción

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer. En nuestro país ocupa el primer lugar en el hombre y el quinto en la mujer<sup>(1)</sup>. Su incidencia continúa aumentando en forma constante, en especial en el sexo femenino, en el cual las cifras de mortalidad en los registros de Estados Unidos han superado a las correspondientes al cáncer de mama<sup>(2)</sup>.

Los cánceres de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) constituyen aproximadamente 85% de los tumores malignos de pulmón. Más de 70% de estos tumores se presentan locorregionalmente avanzados (estadio III) o diseminados (estadio IV), y aún no se dispone de un adecuado método de screening que permita reducir este porcentaje<sup>(3)</sup>. Teniendo en cuenta que el principal factor de riesgo para su desarrollo es el tabaquismo, se trata de una enfermedad prevenible y, en consecuencia, la educación poblacional para el abandono del hábito juega un papel fundamental a fin de evitar esta enfermedad.

Considerando los estadios globalmente, sólo 13% de los pacientes que desarrollan un cáncer de pulmón se encuentran vivos a los cinco años<sup>(3)</sup>. De los pacientes que se presentan con enfermedad estadio IV, menos de 10% de los que reciben el mejor tratamiento de soporte alcanzan a sobrevivir un año<sup>(3,4)</sup>.

El uso de quimioterapia (QT) en los pacientes con CPCNP, menos quimiosensibles que su contraparte a células pequeñas, ha sido tema de investigación y controversia durante décadas. Se han conducido numerosos estudios randomizados que comparan QT versus el mejor tratamiento de soporte y metaanálisis de estos estudios que demuestran que la QT prolonga la supervivencia un período modesto pero significativo<sup>(3-7)</sup>, con un incremento de la supervivencia mediana de un mes y medio<sup>(5)</sup>. Las combinaciones más efectivas son las que asocian una sal de platino (cisplatino o carboplatino) a etopósido u otros fármacos activos de más reciente introducción tales como paclitaxel, vinorelbina y gemcitabina<sup>(7-12)</sup>.

Los resultados obtenidos en la práctica asistencial pueden no ser concordantes con los documentados en los estudios clínicos prospectivos debido, fundamentalmente, a diferencias resultantes de los criterios de selección de pacientes utilizados en los ensayos clínicos.

En un estudio previo hemos realizado la evaluación retrospectiva de la supervivencia en la práctica asistencial de pacientes con CPCNP estadio III de acuerdo al tratamiento realizado. Si bien documentamos una prolongación de la supervivencia en los tratados con QT, las supervivencias medianas resultaron inferiores a las reportadas en ensayos clínicos<sup>(13)</sup>. No hemos encontrado en la literatura estudios realizados en nuestro medio que analicen el impacto de la QT sobre la supervivencia de pacientes portadores de CPCNP

con metástasis a distancia.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la supervivencia en la práctica asistencial de pacientes portadores de cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV de acuerdo al tratamiento instituido.

## Material y método

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes con CPCNP estadio IV sin tratamiento previo y referidos a alguno de los autores en el contexto de sus actividades en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas, el Centro Oncológico de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos o el Servicio de Oncología del Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay, durante el período 1° de enero de 1994 al 31 de julio de 1997.

Para establecer el diagnóstico y la estadificación los pacientes fueron evaluados con radiografía de tórax, fibrobroncoscopia con biopsia, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen superior. Otros estudios tales como TAC de sistema nervioso central y centellograma óseo sólo fueron solicitados en pacientes con manifestaciones clínicas o alteraciones en los estudios biológicos compatibles con compromiso tumoral en las localizaciones estudiadas.

Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, tipo histológico, grado de diferenciación, tratamiento y supervivencia. El performance status (PS) si bien es una variable pronóstica importante, no fue considerada en este análisis debido a la heterogeneidad observada en su evaluación.

En función del tratamiento realizado los pacientes se dividieron en tres grupos: pacientes tratados con QT basada en platino asociada o no a radioterapia (RT) (grupo 1), pacientes tratados sin QT que recibieron RT torácica sobre el tumor primario +/- los ganglios linfáticos regionales (grupo 2) y pacientes con tratamiento sintomático exclusivo (grupo 3). En este último grupo se incluyeron los pacientes que recibieron tratamiento médico sintomático exclusivo o asociado a radioterapia sobre localizaciones metastásicas.

Las diferencias en la distribución de las edades fueron analizadas mediante análisis de varianza. La distribución por sexo fue analizada mediante el test exacto de Fisher o el test de Chi cuadrado dependiendo del número de efectivos en cada caso.

La supervivencia se midió desde el primer día de tratamiento a la fecha del fallecimiento o del último control. Las curvas de supervivencia se elaboraron según el método de Kaplan-Meier<sup>(14)</sup>. El análisis de los tiempos de supervivencia y de las variables con posible importancia pronóstica se realizó utilizando el modelo de Cox<sup>(15)</sup>. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SAS.

## Resultados

Se incluyeron en este estudio un total de 86 pacientes, 15 de sexo femenino (16%) y 71 de sexo masculino (84%). La edad mediana de presentación al diagnóstico fue de 61 años con un rango de 35 a 85 años.

En la mayor parte de los casos (87%) fue posible establecer el subtipo histológico (tabla 1). La variedad histológica más frecuente fue el adenocarcinoma (n=46; 53%), seguido del subtipo epidermoide (n=28; 32%). En cuanto a la diferenciación histológica el grupo más numeroso fue el de tumores indiferenciados (40%), destacándose que en un alto porcentaje de casos (27%) no pudo establecerse el grado de diferenciación (tabla 1).

La tabla 2 muestra la topografía de las metástasis según su frecuencia. Las metástasis óseas ocupan el primer lugar, seguidas de las metástasis encefálicas, y luego las pulmonares. Veintidós pacientes (26%) presentaron más de una localización metastásica al momento del diagnóstico. Ocho pacientes presentaron metástasis encefálicas

únicas, realizándose en todos los casos la exéresis quirúrgica de las mismas.

Como se ha referido previamente, los pacientes fueron divididos en tres grupos en función del tratamiento recibido. Treinta y cuatro pacientes (39%) recibieron QT asociada o no a RT (grupo 1). Veintiséis pacientes (30%) recibieron RT torácica (grupo 2) y los 26 restantes (30%) tratamiento sintomático exclusivo (grupo 3). En la tabla 3 se muestran las características de los pacientes de los distintos grupos. La edad mediana fue 59,5, 63 y 65 años en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Considerando los tres grupos globalmente las diferencias en edad resultaron estadísticamente significativas (análisis de varianza,  $p=0,0415$ ), a expensas de la comparación entre los pacientes tratados con QT y los que recibieron tratamiento sintomático ( $p<0,05$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con QT (grupo 1) y los tratados con RT (grupo 2). No se encontraron diferencias entre los grupos en la distribución de acuerdo al sexo. Los pacientes tratados con QT pre-

**Tabla 1.** Características histológicas

Tipo histológico	n
Epidermoide	28
Adenocarcinomas	46
Células grandes	1
Células no pequeñas, no clasificado	11
<b>Grado de diferenciación</b>	
Bien diferenciado	9
Moderadamente diferenciado	19
Pobrementemente diferenciado	35
Sin especificar	23

**Tabla 2.** Topografía de las metástasis

Topografía	N de pacientes
Hueso	33
SNC*	20
Pulmón	18
Suprarrenal	13
Hígado	9
Pleural	4
Ganglio	4
Subcutánea	1
Cutánea	1

\*SNC: sistema nervioso central

**Tabla 3.** Características de los pacientes en función del tratamiento

	Grupo 1 (n=34)	Grupo 2 (n=26)	Grupo 3 (n=26)
Edad			
Md (rango)	59,5 (36-76)	63 (35-77)	65 (45-85)
Sexo			
Femenino	7	3	5
Masculino	27	23	21
Nº de sitios metastásicos			
1	19	23	22
2	12	2	4
3	3	1	
Metástasis en SNC*	6	7	9
Metástasis hepáticas	4	2	3

\*SNC: sistema nervioso central

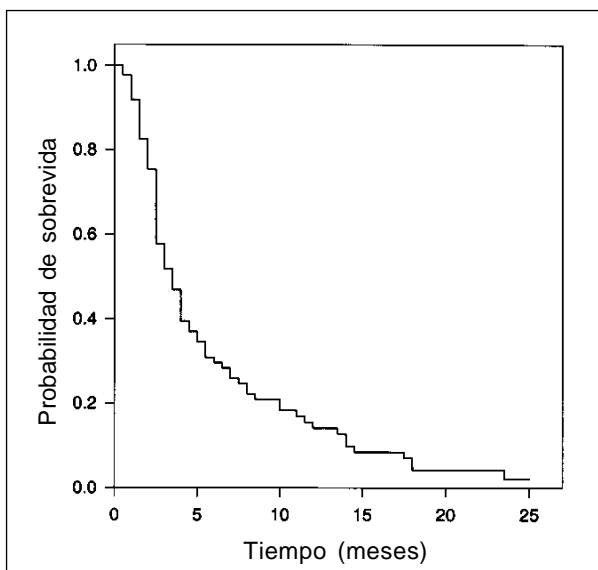
sentaron mayor número de localizaciones metastásicas en comparación con los otros grupos ( $p=0,006$ ). No se observaron diferencias en la frecuencia de metástasis hepáticas y cerebrales entre los tres grupos analizados.

Todos los esquemas de quimioterapia incluyeron cisplatino, salvo en un caso en que se administró carboplatino (tabla 4). La asociación más utilizada fue cisplatino más etopósido, que se administró en 30 pacientes (88%), 24 de los cuales recibieron dos o más series de PQT. En diez casos la PQT fue suspendida antes de completar dos series a causa de: progresión lesional ( $n=3$ ), fallecimiento ( $n=5$ ), complicación hematológica ( $n=1$ ), abandono del tratamiento ( $n=1$ ).

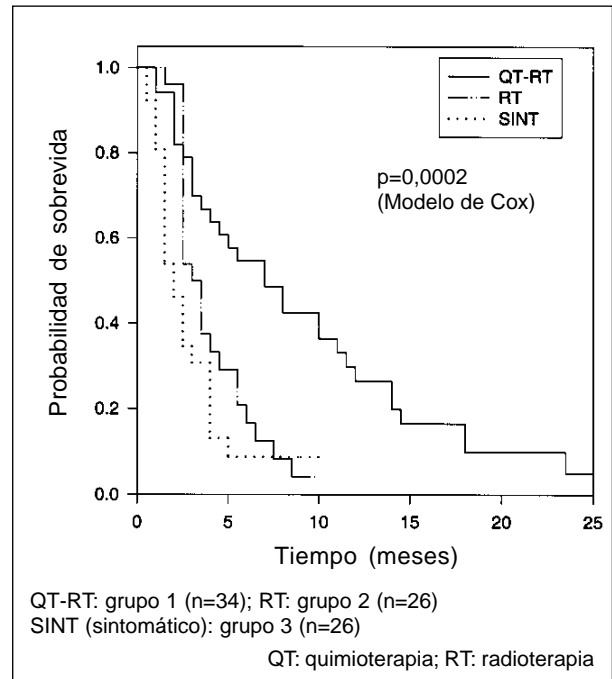
El cisplatino se utilizó en dosis de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> administrados en tres días y el etopósido en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> día por tres días. Los ciclos fueron repetidos cada 21 o 28 días de acuerdo a los controles hematológicos. La RT fue administrada con un equipo de cobalto 60. Las dosis sobre el tumor y los ganglios regionales variaron entre 4.000 y 7.000 cGy de acuerdo a la respuesta al tratamiento y al criterio del radioterapeuta actuante.

Esquema	Nº de pacientes
CDDP* + Etopósido	30
CDDP + Vinblastina + MMC**	3
Paclitaxel + Carboplatino	1

\* CDDP: cisplatino; \*\* MMC: mitomicina C



**Figura 1.** Cáncer de pulmón no células pequeñas estadio IV: supervivencia global



**Figura 2.** Cáncer de pulmón no células pequeñas estadio IV: análisis de supervivencia según el tratamiento

Tratamiento	Supervivencia (meses) mediana	IC 95%
QT+/-RT (grupo 1)	7	4 - 11
RT torácica (grupo 2)	3,25	2,5 - 4,5
Sintomático (grupo 3)	2	1,5 - 3

QT: quimioterapia; RT: radioterapia

La mediana de seguimiento fue 3 meses (rango 1-27 meses). En la figura 1 se muestra la curva de supervivencia global de todos los pacientes. La supervivencia mediana fue 4,5 meses (IC 95%: 3,0-6,5 meses) (IC: intervalo de confianza).

En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia de acuerdo al tratamiento realizado. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con QT asociada o no a RT fue 7 meses (IC 95%: 4-11 meses). En el grupo tratado con RT la supervivencia mediana fue 3,25 meses (IC 95%: 2,5-4,5 meses). En los pacientes que recibieron tratamiento sintomático la mediana de supervivencia fue 2 meses (IC 95%: 1,5-3 meses) (tabla 5). El análisis de supervivencia se llevó a cabo de acuerdo con la intención del tratamiento. El riesgo de morir de los pacientes tratados con quimioterapia resultó significativamente inferior (modelo de Cox,  $p=0,0002$ ) al de los otros dos grupos.

## Discusión

Las características de la población analizada son similares a las referidas en la literatura, con un amplio predominio del sexo masculino y una distribución etaria con un pico de incidencia que se registra a los 61 años.

El subtipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, conocido por su evolución rápida con tendencia a diseminarse precozmente y, por lo tanto, debutar con metástasis a distancia<sup>(3)</sup>.

En este estudio la sobrevida mediana de los pacientes tratados con quimioterapia fue casi cuatro meses superior a la de los pacientes tratados con RT y cinco meses mayor que la del grupo que recibió tratamiento sintomático. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida de los pacientes tratados con radioterapia exclusiva y los que recibieron tratamiento sintomático.

El análisis de las características de los pacientes de acuerdo al tratamiento revela que los pacientes que recibieron QT fueron de menor edad que los que recibieron tratamiento sintomático, pero fue similar a la de los pacientes tratados con RT exclusiva. De esto se desprende que la edad no fue un parámetro que haya jugado en favor de la QT y que explique en parte los buenos resultados obtenidos con esta modalidad terapéutica. Tampoco lo explica el número de localizaciones metastásicas concomitantes ya que dicho número fue superior en el grupo tratado con QT. Además, no se observaron diferencias en la frecuencia de metástasis hepáticas y cerebrales entre los grupos. Sin embargo, dado que el PS de los pacientes no pudo ser considerado, no podemos descartar que la selección del tratamiento de acuerdo al mismo explique, al menos en parte, los mejores resultados de sobrevida encontrados en el grupo que recibió QT como parte del tratamiento.

No hemos encontrado en la literatura nacional publicaciones que reporten la sobrevida de los pacientes con CPCNP estadio IV tratados con QT. Aguiar y colaboradores analizaron la sobrevida en función del tratamiento de pacientes con características similares a los incluidos en el presente estudio pero los pacientes que recibieron QT no se consideraron como un grupo aparte. En efecto, de acuerdo al tratamiento instituido los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) sin tratamiento oncoespecífico y 2) con tratamiento oncoespecífico, incluyendo en este grupo a los que fueron tratados con cirugía, RT, RT+QT o QT<sup>(16)</sup>. Por lo tanto, los resultados obtenidos no son comparables con los presentados en este estudio.

Las sobrevidas medianas documentadas en nuestro estudio son similares a las comunicadas en los estudios randomizados que fueron incluidos en el metaanálisis antes mencionado<sup>(5)</sup> y que utilizaron asociaciones de quimioterapia basadas en platino<sup>(17-21)</sup>. En dichos estudios las sobrevidas medianas de los grupos de pacientes tratados con QT variaron entre 6,8 y 8,6 meses. Los pacientes

que se incluyeron en el brazo de tratamiento sintomático exclusivo alcanzaron sobrevidas medianas de 2,5 a 5,5 meses<sup>(17-21)</sup>.

Los resultados del tratamiento sistémico en el cáncer de pulmón distan de ser óptimos. Estudios que han investigado la eficacia de fármacos de introducción más reciente, como los taxanos, gemcitabine y vinorelbina no han demostrado un claro beneficio en la sobrevida<sup>(8-12)</sup>. Además de su limitada eficacia los regímenes disponibles presentan efectos adversos significativos que cobran especial jerarquía si se considera el carácter paliativo del tratamiento en estos pacientes. En los últimos años se han desarrollado agentes dirigidos contra blancos moleculares que están en la base de la carcinogenesis broncopulmonar, tales como los inhibidores de tirosinquinasa asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico, que han demostrado ser activos en estudios fase II<sup>(22-25)</sup>. Se necesitan más datos para definir el impacto del tratamiento con estos agentes en el pronóstico de los pacientes con CPCNP avanzado.

## Conclusiones

El presente estudio muestra que la sobrevida de los pacientes con CPCNP estadio IV manejada según la práctica clínica estándar es similar a la reportada en estudios clínicos prospectivos, siendo superior en los pacientes tratados con QT basada en platino. Sin embargo, la prolongación de la sobrevida es modesta, lo que se explica por la limitada eficacia de los regímenes de QT disponibles. Por lo tanto, la investigación de nuevos agentes antineoplásicos es de primordial importancia.

## Summary

The aim of the study is to assess survival of patients with non-small cells lung cancer, stage IV (CPCNP) managed according with standard treatment.

All patients (n=86) carriers with CPCNP without prior treatment were assessed from January 1994 to July 1997: 71 male and 15 female. Median age was 61 years (range: 35-85). Treatment in 34 patients comprised chemotherapy (QT) with a una sal de platino, associated or not with radiotherapy (RT) (group 1); 26 were treated with track RT (group 2), and 26 underwent exclusive symptomatic treatment (group 3). Survival analysis was done considering treatment and other variables.

Median survival time for all studied patients was 4,5 months (IC 95%: 3,0-6,5 months). Death risk was significantly higher in group 1 than in groups 2 and 3 (Cox model,  $p = 0,0002$ ). Median survival time for group 1 was 7 months compared to 3.2 months for groups 2 and 3.

Survival life for patients with stage IV CPCNP treated according with standard clinical practice was similar to results obtained from prospective clinical studies; it was

longer in cisplatin QT based group.

## Résumé

Le but de ce rapport est d'évaluer la survie de patients porteurs de cancer de poumon non à petites cellules (CPCNP) stade IV traités selon la pratique clinique standard et le traitement habituel.

On a évalué tous les patients porteurs de CPCNP stade IV, sans traitement préalable, assistés dans la période janvier 1994- juillet 1997. Un total de 86 patients dont 71 hommes et 15 femmes, âge moyen 61 ans (rang: 35-85). Trente-quatre patients ont reçu chimiothérapie (QT) basée sur sel de platine, associée ou pas à radiothérapie (RT) (groupe 1) ; 26 ont été traités avec RT toracique (groupe 2) et 26 ont suivi un traitement symptomatique exclusif (groupe 3). On a relevé la survie selon le traitement suivi et tenant compte d'autres variables qui aient pu aider à la survie.

La moyenne des temps de survie de tous les patients étudiés a été de 4,5 mois (IC 95% : 3,0-6,5 mois). Le risque de mourir a été supérieur chez les patients du groupe 1 par rapport aux deux autres groupes (modèle de Cox,  $p=0,0002$ ). La moyenne des temps de survie des trois groupes a été de 7 mois versus 3,2 mois versus 2 mois pour chacun.

On conclut que la survie des patients avec CPCNP stade IV traités selon la pratique clinique standard est semblable à celle rapportée aux études cliniques prospectives, restant supérieure pour le groupe traité avec QT basée sur cisplatine.

## Bibliografía

1. **Vasallo JA, Barrios E.** Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Comparación de dos quinquenios. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. 1999: 284 p.
2. **American Cancer Society.** Cancer facts and figures, 2003. [en línea] <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWSecured.pdf> [consulta: ene 2004]
3. **Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K.** Non small cell lung cancer. In: De Vita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia PA: Lippincott-Raven, 2001: 925-82.
4. **Mountain CF.** The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18(2): 106-15.
5. **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. *BMJ* 1995; 311(7010): 899-909.
6. **Gandara DR, Edelman MJ, Lara P, Lau D.** Current status and novel therapeutic approaches in advanced non small cell lung cancer. *American Society of Clinical Oncology. Educational Book* Spring 1999: 361-9.
7. **Bunn PA Jr, Kelly J.** New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998; 4(5): 1087-100.
8. **Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al.** Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(7): 2459-65.
9. **Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, et al.** Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3578-85.
10. **Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al.** Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 360-7.
11. **Bonomi P, Kim K, Chang A.** Phase III trial comparing etoposide (e) cisplatin (c) versus taxol (T) with cisplatin G-CSF (G) versus taxol-cisplatin in advanced non small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 1145a.
12. **Belani CP, Natale RB, Lee JS.** Randomised phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 455a. (abstr 1751).
13. **Delgado L, Suárez L, Afonzo Y, Rigby R, Barrios E, Musé I, et al.** Cáncer broncopulmonar a células no pequeñas estadio III irrecable: ¿cuál es la sobrevida en la práctica asistencial? *Rev Med Uruguay* 2000; 16(3): 193-200.
14. **Kaplan EL, Meier P.** Nonparametric Estimation of Incomplete Observations. *J Am Statist* 1958; 53: 457-81.
15. **Cox DR.** Regression Models And Life Tables. *J R Stat Soc [Ser B]* 1972; 30: 248-75.
16. **Aguar S, Barrios E, Buccino A, Dalla Rosa M, Rodríguez R, Luongo A.** Cáncer de pulmón no a pequeñas células. Análisis de la sobrevida de acuerdo al tratamiento. *Hospital de Clínicas* 1990-1996. *Arch Med Int* 2000; 22(3): 119-23.
17. **Cormier Y, Bergeron D, La Forge J, Lavandier M, Fournier M, Chenard J, et al.** Benefits of polychemotherapy in advanced non small cell lung bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50(5): 845-9.
18. **Woods RL, Williams CJ, Levi J, Page J, Bell D, Byrnes M, et al.** A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61(4): 608-11.
19. **Kaasa S, Lund E, Thorud E, Hatlevoll R, Host H.** Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67(10): 2443-7.
20. **Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, Isidori P, Raspugli M, Biscottini B, et al.** A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9(8): 1453-61.
21. **Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A, et al.** Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Int* 1993; 85(10): 794-800.
22. **Gatzemeier U.** Targeting the HER1/EGFR receptor to improve outcomes in non-small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17(11 Suppl 12): 7-10.
23. **Bonomi P.** Clinical studies with non-irressa EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2003; 41 (Suppl 1): S43-8.
24. **Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, et al.** A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and taxotere based regimens (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 292a (abst 1166).
25. **Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al.** Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; 21: 326a (abst 1188).