

Cáncer de pulmón: tratamiento quimioterápico y radioterápico

J.J. Reina Zoilo, D. Vicente Baz, J. Calvete Candenias, S. Rebolledo Molina

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un auténtico problema de salud; actualmente ocupa el primer lugar como causa de mortalidad por cáncer en Andalucía. En los hombres, la mortalidad está descendiendo (un 15% entre 1999 y 2009) al igual que sucede en el resto de España, aunque la mortalidad masculina en Andalucía sigue estando por encima de la media nacional. En las mujeres la mortalidad está aumentando (un 49% entre 1999 y 2009), aunque la razón de sexos sigue siendo más de 8 veces inferior a los hombres. En 2009, la tasa de mortalidad estandarizada por cáncer de pulmón en hombres era de 63,5 por 100.000 habitantes y en las mujeres era de 7,7⁽¹⁾.

Desde el año 2000 se han producido cambios importantes en el tratamiento del cáncer de pulmón. En los estadios iniciales (I, II y IIIA), se ha comprobado que la quimioterapia asociada a la cirugía disminuye el riesgo de recaída. En los estadios III (localmente avanzados), se han mejorado los resultados al combinar más eficazmente la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. Finalmente, en los estadios avanzados se ha generalizado el uso de nuevos fármacos, dirigidos contra dianas moleculares específicas, que mejoran las expectativas de estos pacientes.

Al igual que en la edición anterior, utilizaremos el estadiaje TNM en CNMP y la división enfermedad limitada/extensa en CMP. Igualmente, para cada una de las recomendaciones de tratamiento, adjudicaremos un nivel de evidencia (NE) ajustado a oncología

y desarrollado por el *National Cancer Institute* de EE. UU. Este NE se gradúa según la calidad de diseño del estudio y la fuerza del objetivo, que se detallan en la tabla 1.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CNMP ESTADIOS I, II Y IIIA

La cirugía continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo en el CNMP en estadios iniciales. Pero, a pesar de la resección completa, estos pacientes siguen teniendo un riesgo importante de recaída y muerte, que varía en función del estadio: a los 5 años habrán fallecido por su cáncer de pulmón desde un 40-50% de pacientes con CNMP resecado en estadio IB hasta más de un 70% de los estadios IIIA. Tras la cirugía, la recurrencia metastásica es más frecuente que la local, que solo ocurre en un 10% de casos, aunque este porcentaje es mayor en los carcinomas epidermoides. Más del 80% de las recaídas se producen en los 2 primeros años tras la cirugía. El objetivo del tratamiento adyuvante sería la utilización de quimioterapia para eliminar los focos micrometastásicos (indetectables por los métodos actuales de diagnóstico), responsables de la recidiva tumoral.

La mejora de la supervivencia en los pacientes con CNMP sometidos a cirugía radical y que recibieron quimioterapia adyuvante con esquemas basados en cisplatino, fue demostrada en el metaanálisis LACE⁽²⁾, que agrupó un total de 4.584 pacientes. Tras una mediana

TABLA 1. Niveles de evidencia en oncología, según el National Cancer Institute (NCI).

Diseño del estudio

- 1. Ensayo clínico controlado randomizado:
 - i. Ciego
 - ii. No ciego
- 2. Ensayo clínico controlado no randomizado
- 3. Serie de casos:
 - i. Serie de casos consecutiva poblacional
 - ii. Serie de casos consecutiva no poblacional
 - iii. Serie de casos no consecutiva

Objetivo

- A. Mortalidad total o supervivencia global en un tiempo definido
- B. Mortalidad específica por causa
- C. Calidad de vida adecuadamente recogida
- D. Objetivos subrogados:
 - i. Intervalo libre de enfermedad
 - ii. Intervalo libre de progresión
 - iii. Respuesta tumoral

Ejemplo: un ensayo clínico randomizado no cegado que estudie las diferencias en supervivencia sería un estudio 1iiA, mientras que un estudio fase II que midiera las respuestas tumorales sería un estudio 3iDiii.

de seguimiento de 5,2 años, los pacientes que recibieron adyuvancia tuvieron una mejoría significativa de la supervivencia, con un beneficio absoluto del 5,4% (HR 0,89, IC95% 0,82-0,96). Los pacientes con mayor beneficio fueron los que tenían estadios II y IIIA.

Los pacientes con estadio IB no alcanzaron la significación estadística en este metaanálisis y la utilización de quimioterapia adyuvante continúa siendo controvertida en este estadio. En los estadios IA no se recomienda la adyuvancia.

Por lo tanto, *existe una mejoría de la supervivencia en los pacientes con CNMP estadios II y IIIA completamente reseca* cuando se añade quimioterapia con cisplatino tras la cirugía [NE 1iiA].

No existen ensayos clínicos que comparen diferentes esquemas de quimioterapia con cisplatino. La guía de práctica clínica del NCCN recomienda dobletes con cisplatino⁽³⁾. En la actualidad, los nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares no han demostrado efectividad en el tratamiento adyuvante.

La radioterapia postoperatoria está indicada en los pacientes con estadio I o II que presenten afectación de márgenes quirúrgicos. En los pacientes con estadio IIIA, se recomienda siempre radioterapia secuencial tras la quimioterapia. La radioterapia también estaría

indicada en pacientes que tienen comorbilidades que impiden la resección o aquellos que rechazan la cirugía; en el caso de pacientes con estadio I localizados en la periferia se prefiere utilizar radioterapia estereotáxica corporal, que consigue medianas de supervivencia de 41 meses⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO III

Los CNMP estadio III son un grupo heterogéneo de neoplasias y no se puede recomendar un tratamiento estándar para todos los pacientes. Los factores que van a influir en la decisión de tratamiento serían: localización y tamaño del tumor primario, tamaño y número de las adenopatías mediastínicas afectadas, función pulmonar y estado general.

A efectos de tratamiento, los pacientes con CNMP estadio IIIA pueden ser divididos según la afectación ganglionar mediastínica. Desde hace tiempo se ha constatado que *la cirugía sola raramente consigue la curación de los pacientes con CNMP estadio IIIA, incluso aquellos sin afectación mediastínica. Actualmente se tiende a la utilización de tratamientos combinados con quimioterapia y radioterapia.*

Tratamiento del CNMP estadio III sin afectación mediastínica (N0-N1)

En estos pacientes la cirugía sigue jugando un papel clave, siempre que sea técnicamente posible y las condiciones del paciente lo permitan. Tras la cirugía, los pacientes recibirían quimioterapia adyuvante con dobletes de platino tal como se señaló en el apartado anterior [NE 1iiA]. La radioterapia postoperatoria no estaría indicada, ya que en estos pacientes no ha demostrado mejorar la supervivencia e incluso podría empeorarla⁽⁵⁾.

Un caso especial serían los tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast) que son habitualmente tratados con quimio y radioterapia concurrentes, seguidos de cirugía cuando sea posible. Los pacientes con estadio T4 N0-1 son considerados irreseccables y mayoritariamente tratados con quimio-radioterapia concurrente sin cirugía. Sin embargo, la mejoría de las técnicas quirúrgicas ha permitido que algunos pacientes (con afectación de la carina, síndrome de vena cava superior o afectación de cuerpo vertebral) puedan beneficiarse de una resección quirúrgica en el marco de un tratamiento multimodal⁽⁶⁾.

TABLA 2. Escala de valoración del estado funcional de un paciente según el ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>).	
Grado ECOG	Definición
0	Totalmente activo, con capacidad para llevar a cabo las actividades que realizaba antes de la aparición de la enfermedad
1	Con dificultad para realizar actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar un trabajo físicamente ligero o sedentario (tareas domésticas ligeras, trabajo de oficina, etc.)
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados pero no apto para ningún trabajo externo. Régimen de vida cama-sillón en menos del 50% del tiempo de vigilia
3	Capaz únicamente de autocuidarse parcialmente. Régimen de vida cama-sillón en más del 50% del tiempo de vigilia
4	Completamente dependiente. Incapaz de cualquier tipo de autocuidados. Régimen de vida cama-sillón en la totalidad del tiempo de vigilia
5	Muerto

Puede consultarse en: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649-55.

Tratamiento del CNMP estadio III con afectación mediastínica (N2-N3)

En los pacientes con CNMP estadio IIIA, la quimio + radioterapia concurrente es el tratamiento más habitual. Dos ensayos clínicos fase III con un total de 930 pacientes^(7,8), demostraron que la supervivencia de estos pacientes era superior cuando se administraba quimioterapia y radioterapia concurrentes que cuando lo hacían de forma secuencial (quimioterapia + radioterapia > quimioterapia → radioterapia). Sin embargo, otros 2 grandes estudios randomizados que agruparon a más de 1.000 pacientes, no consiguieron demostrar que la resección quirúrgica tras la quimiorradioterapia mejorará sus resultados^(9,10). No existe consenso en cuál sería el régimen de quimioterapia más adecuado para la quimio + radioterapia concurrentes. Los 2 regímenes más habituales son la combinación de cisplatino + etopósido o carboplatino + paclitaxel trisemanal. Los nuevos tratamientos contra dianas específicas no han demostrado mejorar los resultados en estos pacientes.

En definitiva, en estadio IIIA-N2 se recomienda quimio-radioterapia concurrente o quimioterapia sola, que podría ser seguida de cirugía en pacientes con afectación mediastínica no voluminosa cuyo tumor pudiera resecarse completamente con una lobectomía.

Algunos ensayos clínicos han explorado la utilidad de dar quimioterapia antes del tratamiento combinado (quimioterapia de inducción) o después (quimioterapia

de consolidación). Un estudio randomizado del año 2007⁽¹¹⁾ no muestra ventaja en la quimioterapia de inducción y sí un aumento significativo de la toxicidad. La única posible utilidad de la quimioterapia de inducción sería disminuir el volumen tumoral en aquellos pacientes con gran enfermedad pulmonar, en los cuales la radioterapia tuviera un riesgo elevado de provocar neumonitis post-RT. Asimismo, la quimioterapia de consolidación (tras la quimioterapia + radioterapia) no ha mostrado beneficio en estos pacientes⁽¹²⁾.

La radioterapia sin quimioterapia es la opción de elección en pacientes con mal estado general (grado ECOG 3 y 4, ver escala en la tabla 2) o comorbilidades que impidan el tratamiento combinado. En estos casos la radioterapia puede mejorar la sintomatología, controlar el crecimiento tumoral y, posiblemente, un modesto aumento de la supervivencia que alcanza una mediana de 8-12 meses pero con una supervivencia a 5 años de solo el 5%⁽¹³⁾.

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO IV O AVANZADO

El tratamiento sistémico de los CNMP avanzados (estadio IV o localmente avanzados no tributarios de tratamientos locales con cirugía y/o radioterapia) es el que ha presentado un mayor avance en los últimos años. El objetivo del tratamiento en estos pacientes no es curativo: se pretende aumentar la supervivencia y mantener y/o mejorar el estado funcional minimizando los efectos secundarios del mismo. La elección del tra-

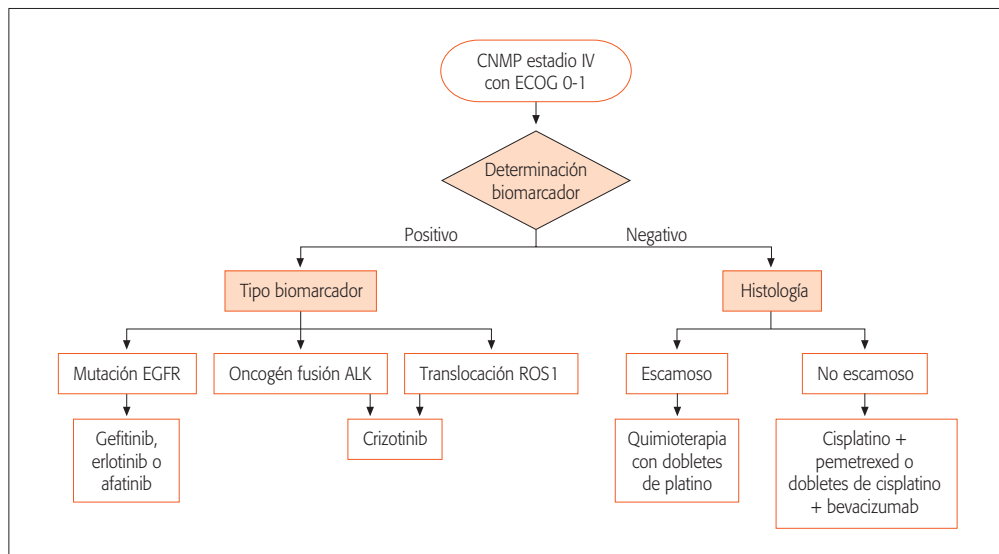


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) estadio IV en pacientes con buen estado general (ECOG 0-1).

tamiento adecuado depende fundamentalmente de la extensión de la enfermedad y síntomas que produzca, las características moleculares, subtipo histológico y el estado general/comorbilidades del paciente. En la figura 1 se propone un posible algoritmo simplificado de tratamiento para pacientes con CNMP estadio IV y buen estado general.

CNMP estadio IV con alteraciones en los biomarcadores moleculares

La mayor revolución en cáncer de pulmón de los últimos años ha sido la aparición de fármacos específicos dirigidos contra CNMP que presentan alteraciones en biomarcadores moleculares o genéticos. Se pretende, así, un tratamiento más eficaz, con una disminución de los efectos secundarios.

CNMP con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

En los países occidentales, aproximadamente el 15-20% de pacientes con CNMP presentan mutación del EGFR. Esta mutación es más frecuente en adenocarcinomas, mujeres, no fumadores y asiáticos. En estos pacientes está indicado el tratamiento inicial con inhibidores de la tirosín-quinasa del EGFR en monoterapia: erlotinib, gefitinib o afatinib [NE 1iDij]. En un metaanálisis que comparó quimioterapia con

estos fármacos en pacientes con CNMP y mutación EGFR, se agruparon 13 ensayos clínicos fase III con un total de 2.620 pacientes. Se demostró un aumento de supervivencia libre de enfermedad (HR 0,43, IC 95% 0,38-0,49) aunque sin impacto en la supervivencia global, probablemente porque los pacientes del brazo de quimioterapia recibieron tratamiento anti-EGFR en 2ª línea⁽¹⁴⁾.

No hay estudios randomizados que comparen los distintos anti-EGFRs. El tratamiento con anti-EGFR suele mantenerse hasta la progresión tumoral, dada la efectividad, relativa baja toxicidad y el hecho de que algunos pacientes experimenten una rápida progresión cuando suspenden el tratamiento. Sin embargo, prácticamente en todos los casos aparecerá progresión del tumor, fundamentalmente por aparición de una 2ª mutación EGFR o por amplificación del oncogén MET. Tras la progresión a anti-EGFRs, estos pacientes suelen recibir 2ª línea con combinaciones de quimioterapia que incluyan platino.

CNMP que contienen el oncogén de fusión ALK (anaplastic lymphoma kinase)

Aproximadamente el 5% de CNMP son ALK+. Se suelen asociar a características clínicas como pacientes jóvenes, escasamente o no fumadores y con histología

de adenocarcinoma en anillo de sello o acinar. *En estos pacientes se recomienda el tratamiento con crizotinib, un fármaco anti-ALK [NE 1iC].*

En un ensayo fase III con 343 pacientes con CNMP avanzado ALK+, se comparó quimioterapia vs crizotinib. Los pacientes que recibieron el anti-ALK tuvieron un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión y en los parámetros de calidad de vida, aunque de nuevo sin impacto en la supervivencia global⁽¹⁵⁾.

Actualmente se recomienda que a la progresión se utilice un anti-ALK de 2ª generación como el ceritinib⁽¹⁶⁾. Cuando el paciente progrese al tratamiento anti-ALK, se recomienda usar quimioterapia.

CNMP que presentan translocación del gen ROS1

Esta translocación aparece en el 1-2% de los CNMP y, al igual que en los pacientes ALK+, es más frecuente en adenocarcinomas, jóvenes y no fumadores. *En estos pacientes también se recomienda tratamiento con crizotinib [NE 3iiiDii].* Esta recomendación se basa en un estudio sobre una serie de 50 casos de CNMP ROS1+, de los que el 80% había recibido quimioterapia previamente⁽¹⁷⁾. Se observó un alto porcentaje de respuestas (72%) y una elevada supervivencia libre de progresión (19,2 meses).

Existe una pléyade de biomarcadores moleculares o genéticos cuya utilidad está siendo investigada actualmente. Los más prometedores serían: mutaciones de HER2, mutación BRAF, anomalías MET y translocación RET.

CNMP estadio IV sin alteraciones en los biomarcadores moleculares

A pesar de los avances en encontrar biomarcadores específicos en el CNMP avanzado, la mayoría de casos no tendrán ninguna alteración que permita la utilización de fármacos contra dianas específicas.

En estos pacientes, muchos estudios han demostrado que *la quimioterapia con sales de platino es útil en el tratamiento del CNMP avanzado [NE 1iiA]* en comparación con el tratamiento sintomático. En un metaanálisis⁽¹⁸⁾ que agrupaba 16 de estos estudios con un total de 2.714 pacientes, el tratamiento con quimioterapia conseguía un aumento significativo de la supervivencia a 12 meses (29 vs 20%), que era independiente de la histología, estado funcional y

edad. En los estudios en que se comparaba la calidad de vida esta era igual o mejor en el grupo con quimioterapia. Además, *la asociación de 2 fármacos quimioterápicos es superior a la monoquimioterapia en CNMP avanzado (NE 1iiA)*. Efectivamente, otro metaanálisis⁽¹⁹⁾, que incluía 65 estudios con un total de 13.601 pacientes, mostró asimismo un aumento significativo de la supervivencia a 1 año (35 vs 30%).

Los estudios clásicos no demostraban que existieran diferencias en la eficacia de la quimioterapia en función del tipo histológico. Sin embargo, hay un estudio que agrupó a 1.725 pacientes con CNMP avanzado y los randomizó a recibir cisplatino + pemetrexed vs cisplatino + gemcitabina⁽²⁰⁾. Aunque en el total de pacientes no existían diferencias en la supervivencia, se realizó un análisis preestablecido en los 847 pacientes con adenocarcinoma en los que existía un aumento significativo de la mediana de supervivencia (12,6 vs 10,9 meses). De forma inversa, en los pacientes con cáncer epidermoide la supervivencia era superior en el brazo de cisplatino + gemcitabina (10,8 vs 9,4 meses). Por otra parte, en CNMP no escamosos, la asociación de un Ac monoclonal antiangiogénico, como el bevacizumab, a la quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia⁽²¹⁾. Por lo tanto, *en CNMP con histología no escamosa, se recomienda valorar la inclusión de pemetrexed o bevacizumab en los esquemas de quimioterapia [NE 1iiA].*

Actualmente se ha establecido que la 1ª línea de quimioterapia se limite a un máximo de 4-6 ciclos. *En pacientes que consiguen obtener respuesta o estabilización con la quimioterapia inicial, se recomienda actualmente realizar mantenimiento con monoterapia [NE 1iiA].* El fármaco que mejor resultado ha obtenido en mantenimiento es el pemetrexed⁽²²⁾, aunque otras alternativas pueden ser la utilización de bevacizumab, erlotinib, docetaxel o gemcitabina.

CNMP estadio IV en pacientes ancianos o con estado general afectado

En general, actualmente se aconseja que *los pacientes ancianos con buen estado general y sin comorbilidades reciban el mismo tratamiento que los pacientes jóvenes (NE 1iiA)*⁽²³⁾. La monoterapia con vinorelbina o docetaxel podría ser una alternativa en pacientes mayores de 70 años.

En cuanto a los pacientes con estado general afectado, nos referimos a aquellos con afectación mode-

rada (ECOG grado 2, ver tabla 2). Para pacientes con estado funcional muy afectado (ECOG grados 3 y 4) se considera que la quimioterapia es poco útil y con elevado riesgo de efectos secundarios, siendo únicamente tributarios de tratamiento paliativo sintomático.

Existen varios estudios que han mostrado que la quimioterapia en los pacientes con CNMP avanzado y bajo estado funcional presenta una toxicidad manejable y que estos pacientes mejoran su supervivencia y calidad de vida con el tratamiento.

En un ensayo en este tipo de pacientes, se comparó paclitaxel en monoterapia con la combinación de paclitaxel + carboplatino⁽²⁴⁾. Se valoró el subgrupo de 99 pacientes con grado ECOG 2. En estos pacientes, de peor pronóstico, la combinación también conseguía un aumento significativo de la supervivencia (4,7 vs 2,4 meses). Por lo tanto, *en los pacientes con bajo estado funcional las combinaciones con carboplatino podrían ser el tratamiento adecuado [NE 1iiA]*.

Tratamiento de 2ª línea en el CNMP avanzado

Los pacientes con CNMP avanzado, cuando progresan tras una 1ª línea de tratamiento, requieren un análisis individualizado de sus posibilidades de tratamiento basado en el estado general, tratamiento recibido previamente, la presencia de biomarcadores, histología y extensión de la neoplasia.

En general, en los pacientes con enfermedad metastásica diseminada se podría utilizar tratamiento de 2ª línea y, cuando aparezcan síntomas relacionados con la afectación pulmonar, se valorará la radioterapia. Es importante remarcar que la quimioterapia de 2ª línea, por su menor utilidad y mayor toxicidad, solo debe ser utilizada en pacientes con buen estado general (grado ECOG 0 o 1).

El tratamiento tradicional en 2ª línea era la monoquimioterapia con docetaxel⁽²⁵⁾ o pemetrexed⁽²⁶⁾, que conseguían mejoras significativas de la supervivencia y un mejor control del dolor con un menor deterioro de la calidad de vida.

Sin embargo, *actualmente se recomienda en 2ª línea de pacientes con CNMP avanzado, la utilización de inmunoterapia con un anticuerpo anti PD-1, el nivolumab [NE 1iiA]*. Efectivamente, se han realizado 2 ensayos clínicos fase III muy recientes en pacientes que progresaron tras dobletes de quimioterapia con cisplatino, tanto en CNMP escamosos⁽²⁷⁾ como

no escamosos⁽²⁸⁾. En ambos, el nivolumab aumenta significativamente la supervivencia comparado con docetaxel, mejorando también la toxicidad.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN (CMP)

El CMP se caracteriza por su rápido crecimiento y la aparición temprana de metástasis a distancia. Como ya se ha visto en capítulos anteriores, antes que la clásica estadificación TNM, se utiliza la división en *enfermedad localizada y enfermedad extensa*, en función de si la totalidad de la enfermedad es abarcable o no en un campo radioterápico.

CMP con enfermedad limitada a tórax

Solo el 30-35% de pacientes con CMP se encuentran en estadio limitado al diagnóstico. Dada su velocidad de crecimiento, cuando la enfermedad no se trata, los pacientes fallecen en 2-3 meses y es rara la supervivencia mayor de 1 año. Sin embargo, con los tratamientos actuales, la mediana de supervivencia es de aprox. 18 meses, con un 20% de largos supervivientes (> 5 años). En la figura 2 presentamos una propuesta de algoritmo para el tratamiento del CMP.

La utilización de la cirugía en el tratamiento de los CMP es rara. Se limita a aquellos pacientes en estadio T1-2 N0. Es decir, tumores pulmonares (habitualmente nódulos) cuya histología se comprueba corresponde a un CMP, con mediastinoscopia o mediastinotomía negativas.

Pero en la inmensa mayoría de los casos habrá afectación mediastínica evaluable clínicamente y *el tratamiento será la quimioterapia asociada a la radioterapia [NE 1iiA]*. En una revisión reciente de 6.752 pacientes, se comprobó cómo existía una diferencia significativa de supervivencia a 5 años (13,3 vs 5,7%) en los pacientes que recibieron tratamiento combinado respecto a la quimioterapia sola⁽²⁹⁾.

Los estudios iniciales mostraron cómo los regímenes con 2-3 drogas eran superiores a la monoquimioterapia. Actualmente se ha *generalizado la utilización de la combinación de cisplatino + etopósido durante 4-6 ciclos [NE 1iiDiii]*. Esta combinación consigue un 80-90% de respuestas con aproximadamente la mitad de respuestas completas (desaparición de cualquier evidencia clínica de la enfermedad) y una toxicidad manejable, aunque los estudios que lo comparan con otras combinaciones no son concluyentes.

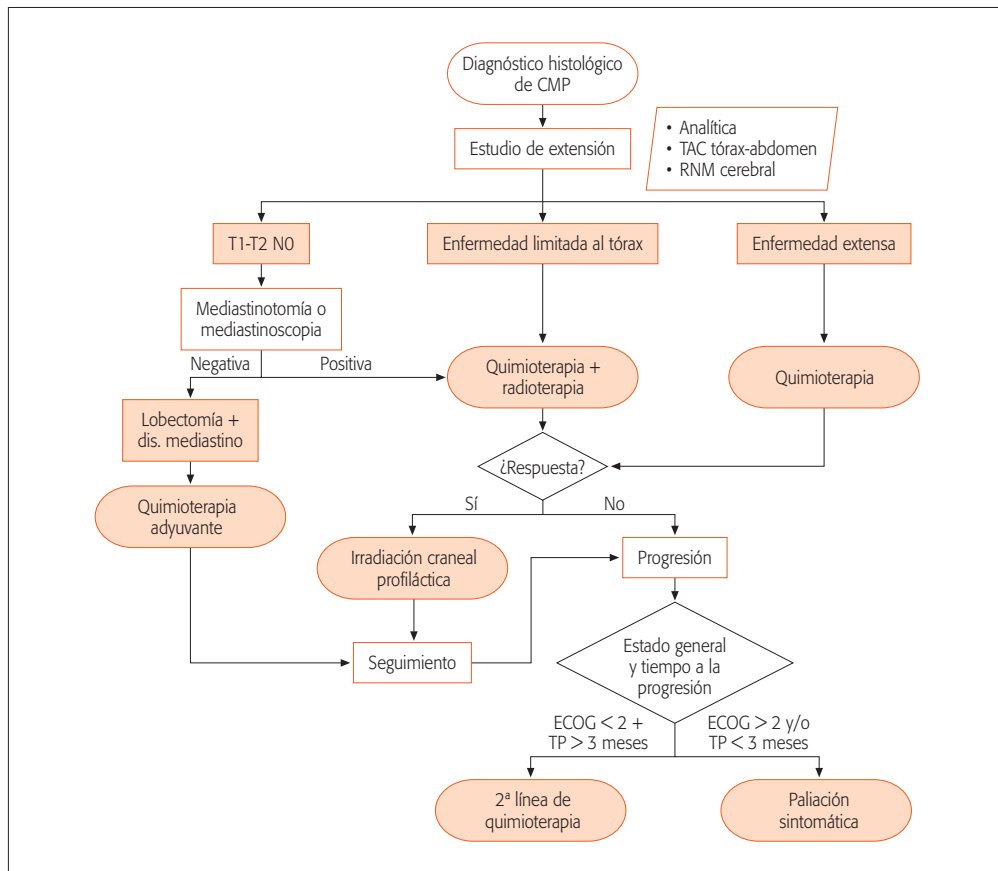


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en el cáncer microcítico de pulmón (CMP).

Los datos sobre cómo combinar la quimioterapia y la radioterapia en CMP con enfermedad limitada al tórax son contradictorios. Sin embargo, en los estudios en los que el tratamiento quimioterápico es la combinación de cisplatino + etopósido⁽³⁰⁾, se muestra un claro beneficio al asociar radioterapia de forma precoz (en los 2 primeros ciclos de quimioterapia). En pacientes fuera de ensayo clínico se recomienda una dosis de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy.

Con el tratamiento combinado de quimioterapia + radioterapia, disminuyen las recaídas locales pero se incrementan las recaídas metastásicas, especialmente las cerebrales que aparecen hasta en un 50% de casos en los 2 años siguientes al diagnóstico. Tras el tratamiento de quimioterapia +/- radioterapia torácica, en el CMP que alcanza respuesta completa se recomienda el uso de irradiación craneal profiláctica

(ICP) [NE 1iiA]. Efectivamente, en un metaanálisis con 987 pacientes⁽³¹⁾ se comprobó que aquellos CMP que alcanzaban respuesta y luego se sometían a ICP, tenían una disminución significativa, tanto de la probabilidad de metástasis cerebrales (25,3%) como de la mortalidad (5,4%).

CMP con enfermedad extensa

En la mayoría de los pacientes con CMP (65-70%) la enfermedad se diagnosticará en fase extensa. En esta situación, la quimioterapia consigue un aumento significativo de la supervivencia [NE 1iiA]. Se consiguen respuestas completas o parciales en el 50-85% de pacientes, con medianas de supervivencia de 9-12 meses.

La combinación más comúnmente utilizada, al igual que en el estadio limitado, es la de cisplatino

y etopósido. Existe consenso en considerar que el carboplatino tiene una efectividad similar al cisplatino en estos pacientes, por lo que su uso dependería del perfil de toxicidad deseado: con cisplatino predomina la toxicidad digestiva/neurológica y con carboplatino la hematológica.

En pacientes que obtienen una buena respuesta a la quimioterapia y su enfermedad residual se limita al tórax, recientemente se ha comprobado⁽³²⁾ que la radioterapia torácica aumenta la supervivencia [NE 1iiA]. Asimismo se ha generalizado la utilización de irradiación craneal profiláctica en estos pacientes, aunque su incidencia en la supervivencia global es menos clara que en la enfermedad limitada.

La gran mayoría de pacientes con CMP enfermedad limitada o extensa recaen tras respuesta completa o progresan tras respuesta parcial. En esta situación la supervivencia se reduce a 4-5 meses. La probabilidad de respuesta a una 2ª línea depende del tiempo entre que se alcanzó la respuesta y la recaída o progresión. Si es superior a 3 meses, la probabilidad de respuesta es del 20-50%; si es inferior, las respuestas son muy escasas. Se suele utilizar el topotecán en monoterapia como la mejor alternativa⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Escuela Andaluza de Salud Pública, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, eds. Resultados y Calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Edición 2012. Granada: Junta de Andalucía; 2012.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3552-9.
- National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 7.2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed Sept 28, 2015.
- Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 802-809.
- Port Meta-Analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998; 352: 257-63.
- De Perrot M, Fadel E, Mussot S, de Palma A, Chapelier A, Dartevelle P. Resection of locally advanced (T4) non-small cell lung cancer with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 1691-6.
- Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1452-60.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, 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: 2692-2969.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd F, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 379-86.
- Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P, Legrand C, Smit E, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 NSCLC. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 442-50.
- Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1698-704.
- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, 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; 26: 5755-60.
- Basaki K, Abe Y, Aoki M, et al. Prognostic factors for survival in stage III nonsmall-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: Impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64: 449-54.
- Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 595-605.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2167-77.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1189-97.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1963-71.
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4617-25.

19. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 470-84.
20. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543-51.
21. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2542-50.
22. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 247-55.
23. Pallia AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol*. 2010; 21: 692-706.
24. Lilenbaum RC, Herndon JE, List, MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol*. 2005; 23: 190-6.
25. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2095-103.
26. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 397-401.
27. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinó L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 123-35.
28. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2015; 33: LBA109.
29. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer*. 2005; 6: 355-60.
30. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, 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: 3054-60.
31. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 476-84.
32. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2015; 385: 1292-3.
33. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5441-7.