

Cáncer de pulmón: tratamiento quimioterápico y radioterápico

P. Soto Rojas, I. Fernández Cantón, D. Vicente Baz

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón continúa siendo un auténtico problema de salud, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en España en 2020 y se espera un incremento de la mortalidad en los próximos años. En los hombres, la incidencia está descendiendo con la disminución del hábito tabáquico, mientras que en mujeres se observa un incremento global (debido al aumento del hábito en ellas). De forma global, la supervivencia neta a 5 años del diagnóstico de los pacientes diagnosticados en el periodo 2008-2013 en España fue del 12,7% en los hombres y del 17,6% en las mujeres⁽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 quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y 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 cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) y la división enfermedad limitada/extensa en cáncer microcítico de pulmón (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 dos 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⁾. 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 estos pacientes si bien, se puede plantear si el tumor mide más de 4 cm o presenta invasión linfovascular o pobre diferenciación histológica o alto valor de captación (SUV) en la tomografía por emisión de positrones (PET). 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 dobles con cisplatino⁽³⁾. En subgrupos histológicos no escamosos se puede plantear doblete con pemetrexed adyuvante que presentó iguales resultados, pero con menor toxicidad. Hay en marcha varios estudios sobre el uso de terapia dirigida en adyuvancia para pacientes que presenten alguna mutación accionable.

La radioterapia postoperatoria está indicada en los pacientes con estadio I o II que presenten afectación de márgenes quirúrgicos. 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, por ello, es esencial un enfoque multidisciplinar. Los factores que van a influir en la decisión de tratamiento serían: localización y tamaño del tumor, tamaño y número de las adenopatías mediastínicas afectadas, función pulmonar y estado general. En la 8ª edición TNM, los estadios III también incluyen tumores de más de 5 cm con compromiso de ganglios linfáticos hiliares, intrapulmonares o peribronquiales (T3N1) o tumores de más de 7 cm (T4), independientemente de la afectación de los ganglios linfáticos. La ausencia de afectación tumoral de los ganglios linfáticos mediastínicos sigue siendo uno de los factores más importantes en la selección de pacientes para intervención quirúrgica.

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.

La supervivencia a 5 años ronda el 23% para la enfermedad IIIA completamente reseca, mientras que en aquellos casos con afectación mediastínica (N2), esta se reduce al 10-15%. Las opciones para la evaluación incluyen mediastinoscopia y ecografía bronquial endoscópica. Se recomienda la confirmación patológica de la afectación tumoral de los ganglios linfáticos mediastínicos aumentados de tamaño por TC o de los metabólicamente positivos por PET, en pacientes que serían potencialmente resecales. En la figura 1 se propone un posible algoritmo simplificado de tratamiento para pacientes con CNMP estadio III y buen estado general.

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 dobles de platino tal como se señaló en el apartado anterior [NE 1iiA]. También se puede plantear radioterapia adyuvante en caso de márgenes quirúrgicos afectos, en ese caso se administraría después de la

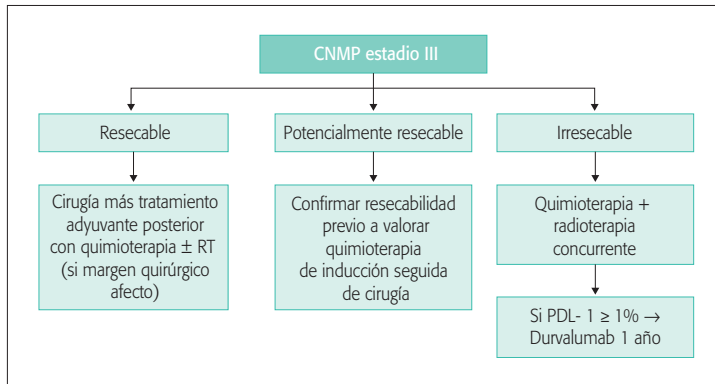


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) estadio III en pacientes con buen estado general (ECOG 0-1).

quimioterapia adyuvante, es decir, secuencial [NE 2A]. Más discutida es la radioterapia en aquellos con enfermedad N2 en el momento de la cirugía.

En caso de pacientes potencialmente resecables, la quimioterapia de inducción o la quimiorradioterapia seguidas de cirugía es una opción ampliamente debatida. La estrategia de tratamiento óptima sigue sin estar clara.

En caso de ser irresecables de entrada, son mayoritariamente tratados con quimiorradioterapia concurrente sin cirugía posterior. Un caso excepcional serían los tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast) que son habitualmente tratados con quimio y radioterapia concurrentes, seguidos de cirugía cuando sea posible. Ensayos clínicos fase III⁽⁵⁾ 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). No se ha conseguido demostrar que la resección quirúrgica tras la quimiorradioterapia mejorara sus resultados.

Recientemente se ha incorporado la inmunoterapia al tratamiento para pacientes con CNMP en estadio III no resecable cuya enfermedad no ha progresado después de la quimioterapia basada en platino y radioterapia concurrentes. Se usa el anticuerpo anti-PD-L1 durvalumab a modo de tratamiento de consolidación durante 1 año, que ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en el estudio PACIFIC [NE 1iiA]. Es estándar de tratamiento en la actualidad y está aprobado para esta indicación en pacientes con determinación de PD-L1 $\geq 1\%$ ⁽⁶⁾.

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

En los pacientes con CNMP estadio III con N2 o N3, la quimio + radioterapia concurrente es el tratamiento más habitual. No existe consenso en cuál sería el régimen de quimioterapia más adecuado para la quimio + radioterapia concurrentes.

Los dos regímenes más habituales son la combinación de cisplatino + etopósido o carboplatino + paclitaxel semanal. Los nuevos tratamientos contra dianas específicas no han demostrado mejorar los resultados en estos pacientes.

Al igual que en el apartado anterior, una vez realizado el tratamiento con quimiorradioterapia concurrentes, si no han progresado posteriormente, serían candidatos a tratamiento de consolidación con durvalumab durante un año aquellos con determinación de PD-L1 $\geq 1\%$ ⁽⁶⁾.

Algunos ensayos clínicos han explorado la utilidad de dar quimioterapia antes del tratamiento combinado (quimioterapia de inducción) o después (quimioterapia de consolidación)⁽⁷⁾. La única posible utilidad de la quimioterapia de inducción sería disminuir el volumen tumoral en aquellos pacientes con gran enfermedad pulmonar, en los que la radioterapia tuviera un riesgo elevado de provocar neumonitis post-RT. Por otra parte, la quimioterapia de consolidación (tras la quimioterapia + radioterapia) no ha mostrado beneficio en estos pacientes.

La radioterapia sin quimioterapia es la opción de elección en pacientes con mal estado general (grado ECOG 3 y 4, según tabla 2) o comorbilidades que impidan el tratamiento combinado. En estos casos, la radioterapia puede mejorar la sintomatología, controlar

TABLA 2. Escala de valoración del estado funcional de un paciente según el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

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, et al. *Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group*. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5: 649-55.

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%⁽⁸⁾.

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 o mejorar el estado funcional minimizando los efectos secundarios del mismo. La elección del tratamiento adecuado depende fundamentalmente de la extensión de la enfermedad, las características moleculares, subtipo histológico y el estado general/comorbilidades del paciente. En la figura 2 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. En general se recomienda la detección de estas alteraciones en pacientes con histología de adenocarcinoma, escasamente o nunca fumadores.

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

En los países occidentales, aproximadamente el 15-20% de pacientes con CNMP presentan esta mutación. Las alteraciones genéticas más comunes dentro de EGFR son las deleciones del exón 19 o exón 21 L858R. Son más frecuentes 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, dado que se ha visto una mejoría de los resultados en comparación con la quimioterapia estándar^(9,10) [NE 1Idii]. Los de primera generación (erlotinib, gefitinib) y de segunda generación (afatinib, dacomitinib) han sido el estándar para el tratamiento inicial del EGFR, pero recientemente se ha visto mejores resultados con el inhibidor de la tirosín-quinasa de tercera generación (osimertinib). En el ensayo fase III FLAURA, osimertinib demostró una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, duración de respuesta y supervivencia global frente a inhibidores de primera generación, además de mayor efectividad en sistema nervioso central⁽¹¹⁾.

El tratamiento con anti-EGFR suele mantenerse hasta la progresión tumoral. La progresión fundamentalmente es causada por aparición de una 2ª mutación EGFR o por amplificación del oncogén MET. Los tumores que han sido tratados con un anti-EGFR de 1º o 2º generación pueden adquirir la mutación T790M como mecanismo de resistencia (se estima que representa el 50% de los casos de resistencia); en este caso habría que rebiopsiar el tumor, y si se confirma, se trataría con osimertinib. Pacientes que no tengan T790M o que hayan progresado a osimertinib, son pacientes candidatos a su inclusión en ensayo clínico para poder recibir terapia dirigida contra los mecanismos de resis-

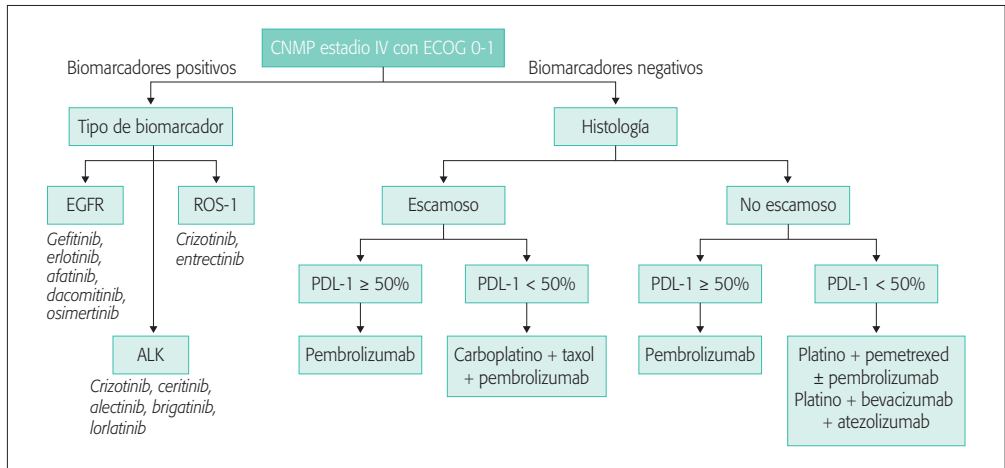


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en el cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) estadio IV en pacientes con buen estado general (ECOG 0-1).

tencia más frecuentes, ya que el siguiente tratamiento estándar a la progresión sería la quimioterapia.

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 un fármaco anti-ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib) [NE 1iC].*

En estos pacientes, el tratamiento con anti-ALK representa un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión y en los parámetros de calidad de vida con respecto a la quimioterapia estándar⁽¹²⁾. Crizotinib era el estándar de tratamiento en 1ª línea para estos pacientes, pero en varios estudios fase III se observó que alectinib se asociaba con reducción en el riesgo de progresión o muerte, mejoría en la supervivencia libre de progresión y actuaba mejor en pacientes con afectación del sistema nervioso central⁽¹³⁾.

Debido a que lorlatinib tiene actividad contra la mayoría de las mutaciones conocidas de resistencia a los inhibidores de ALK, se recomienda su uso a la progresión a otros inhibidores anti-ALK⁽¹⁴⁾. Cuando el paciente progrese los tratamientos 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 se recomienda tratamiento con crizotinib [NE 3iiiDii]⁽¹⁵⁾. También se puede usar entrectinib.*

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, translocación RET y mutación RAS.

CNMP estadio IV sin alteraciones en los biomarcadores moleculares

Cuando no se encuentra ninguna mutación, el tratamiento estándar es la inmunoterapia con o sin quimioterapia. La inmunoterapia son fármacos que inhiben puntos de control inmunitarios que se dirigen a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o al ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1); de esta forma activan al sistema inmune que ataca a la célula tumoral. Se han convertido en parte importante del enfoque clínico para el tratamiento. Los factores que influyen en la elección del tratamiento de CNMP estadio IV sin una mutación conductora son el nivel de expresión de PD-L1, la carga de enfermedad, el estado general del paciente y la histología.

CNMP estadio IV con PD-L1 > 50%

Los pacientes con CNMP en estadio IV, sin mutaciones conductoras que expresan PD-L1 en niveles del 50 % o más, suponen aproximadamente un 30% de estos tumores. En el ensayo de fase III KEYNOTE-024 se observó que la monoterapia con pembrolizumab se asociaba a mejor supervivencia global y libre de progresión en comparación con la quimioterapia estándar, con menor toxicidad que esta⁽¹⁶⁾. Se recomienda su uso en ausencia de enfermedad rápidamente progresiva (NE 1A).

CNMP estadio IV con PD-L1 < 50%

En estos pacientes, se ha demostrado que *la asociación de dos fármacos quimioterápicos es superior a la monoquimioterapia en CNMP avanzado (NE 1iiA)*, además se ha demostrado que la terapia de combinación de platino aumenta la supervivencia global en comparación a los regímenes sin platino⁽¹⁷⁾. En cuanto a la combinación usada habitualmente, se observó un aumento significativo de la mediana de supervivencia con la combinación cisplatino + pemetrexed en adenocarcinomas, y con cisplatino + gemcitabina en histologías escamosa. Recientemente, los resultados de varios ensayos de fase III han mostrado un beneficio significativo en términos de eficacia el agregar inmunoterapia a la quimioterapia basada en platino, independientemente del estado de PD-L1 (NE 1A). La elección del tipo de fármaco dependerá de la histología del tumor.

Para histología no escamosa, se llevó a cabo el ensayo de fase III KEYNOTE-189⁽¹⁸⁾ que reclutó a 616 pacientes con CNMP avanzado, histología no escamosa y se aleatorizó a recibir quimioterapia (cisplatino o carboplatino con pemetrexed) con o sin pembrolizumab, independientemente de PD-L1. La combinación de pembrolizumab más quimioterapia mejoró las tasas de supervivencia general a los 12 meses en relación con la quimioterapia sola (69% versus 49%; Hazard ratio 0,49) en todas las categorías de PD-L1. Con lo cual, se recomienda el uso de triple terapia con cisplatino más pemetrexed más pembrolizumab en primera línea metastásica para estos pacientes con independencia del PD-L1 [NE 1iiA]. Otra posible opción sería añadir atezolizumab a la doble combinación de platino más bevacizumab, seguido de mantenimiento con bevacizumab, que ha demostrado una mejoría en la supervivencia global y libre de progresión en dos

ensayos clínicos aleatorizados en comparación con quimioterapia sola⁽¹⁹⁾.

Para histología escamosa, la adición de pembrolizumab en primera línea a la doble quimioterapia con platino, en el ensayo fase III KEYNOTE-407⁽²⁰⁾, también mejoró los resultados en tumores escamosos en 1ª línea.

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⁽²¹⁾, aunque existen otras alternativas.

CNMP estadio IV en pacientes ancianos o con estado general afectado

Sin mutación accionable

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 1iiiA)*. La monoterapia con vinorelbina o docetaxel podría ser una alternativa en pacientes mayores de 70 años⁽²²⁾.

La inmunoterapia parece presentar similar eficacia y toxicidad en pacientes independientemente de la edad, por lo que no debe ser una contraindicación si el tratamiento está indicado.

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.

Con mutación accionable

La administración oral y el perfil de toxicidad de los inhibidores de tirosina quinasa ofrece ventajas en pacientes mayores y aquellos con un estado general afectado (ECOG grado 3 y 4).

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, con buen estado general (grado ECOG 0 o 1), se podría utilizar tratamiento de 2ª línea y, cuando aparezcan síntomas relacionados con la afectación pulmonar, se valorará la radioterapia.

Pacientes que no hayan recibido inmunoterapia en primera línea, se puede proponer nivolumab⁽²³⁾, atezolizumab⁽²⁴⁾ o pembrolizumab⁽²⁵⁾ en monoterapia con independencia del nivel de PD-L1 que expresen excepto para pembrolizumab (en PD-L1 > 1%) y con independencia de la histología. Han mostrado mejores resultados en comparación con docetaxel.

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

En pacientes que han recibido inmunoterapia en tratamiento de 1ª línea, se recomiendan los dobletes de platino.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN (CMP)

El cáncer microcítico de pulmón (CMP) es un tumor de estirpe neuroendocrina de rápido crecimiento y aparición de metástasis de forma precoz, constituyendo uno de los subtipos más agresivos de cáncer de pulmón. Representa el 15% aproximadamente de todos los cánceres de pulmón y aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores (95%). Hacemos la siguiente clasificación:

- CMP combinado, que consiste predominantemente en CMP con algunas áreas de cáncer no microcítico de pulmón (CNMP).
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón (CNECL).
- Tumores carcinoides, típicos y atípicos.

Los dos primeros son tumores neuroendocrinos de alto grado. El tumor carcinoide atípico y típico son tumores de grado intermedio y bajo, respectivamente.

En cuanto a la estadificación de la enfermedad, actualmente se aconseja la clasificación TNM 8ª edición (2017) del AJCC debido a que es más útil para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de una resección quirúrgica inicial (estadio I, pT1-2N0), aunque en la mayoría de las ocasiones la estadificación

no va a cambiar el manejo clínico debido a que la enfermedad mayoritariamente se presenta en estadio avanzado. Tradicionalmente y en la práctica clínica, el CMP se ha clasificado en dos grupos en función de la extensión de la enfermedad: enfermedad limitada a tórax (EL) aproximadamente un 30% al diagnóstico y enfermedad extensa (EE) aproximadamente el 70%.

Para los pacientes con enfermedad extensa, el pilar del tratamiento es la quimioterapia más la inmunoterapia (RT torácica y craneal solo en determinadas circunstancias), y aquellos con enfermedad limitada se tratan con quimioterapia incluyendo radioterapia torácica, así como RT craneal profiláctica. En algunos casos de estadios iniciales, la cirugía se contempla dentro de un tratamiento multimodal.

CMP con enfermedad limitada a tórax

Aproximadamente el 30-35% de pacientes con CMP se encuentran en estadio limitado al diagnóstico. En estos casos, la combinación de quimioterapia con radioterapia ofrece tasas de respuesta entre el 80-90%, con medianas de supervivencia global de 15-20 meses, y supervivencia a 5 años en torno al 10-20%. Sin tratamiento, los pacientes fallecen en 2-3 meses y es rara la supervivencia mayor a 1 año. Al igual que en la edición anterior, en la figura 3 se presenta una propuesta de algoritmo para el tratamiento del CMP.

La utilización de la cirugía se limita a aquellos pacientes en estadio T1-2 N0, con mediastinoscopia, mediastinotomía o biopsia endobronquial o esofágica guiada por ecografía negativas. En este caso, debe seguirse de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino (cuatro ciclos) y RT concomitante o secuencial si se identifica compromiso ganglionar en la cirugía (no se recomienda en caso N0), extrapolando los beneficios observados en gran medida en pacientes con enfermedad con ganglios positivos⁽²⁶⁾.

La mayor parte se presentan con afectación mediastínica evaluable clínicamente y el *tratamiento de elección continúa siendo la quimioterapia asociada a la radioterapia [NE 1iiA]*.

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]*⁽²⁷⁾. Esta combinación consigue un 80-90% de respuestas con aproximadamente la

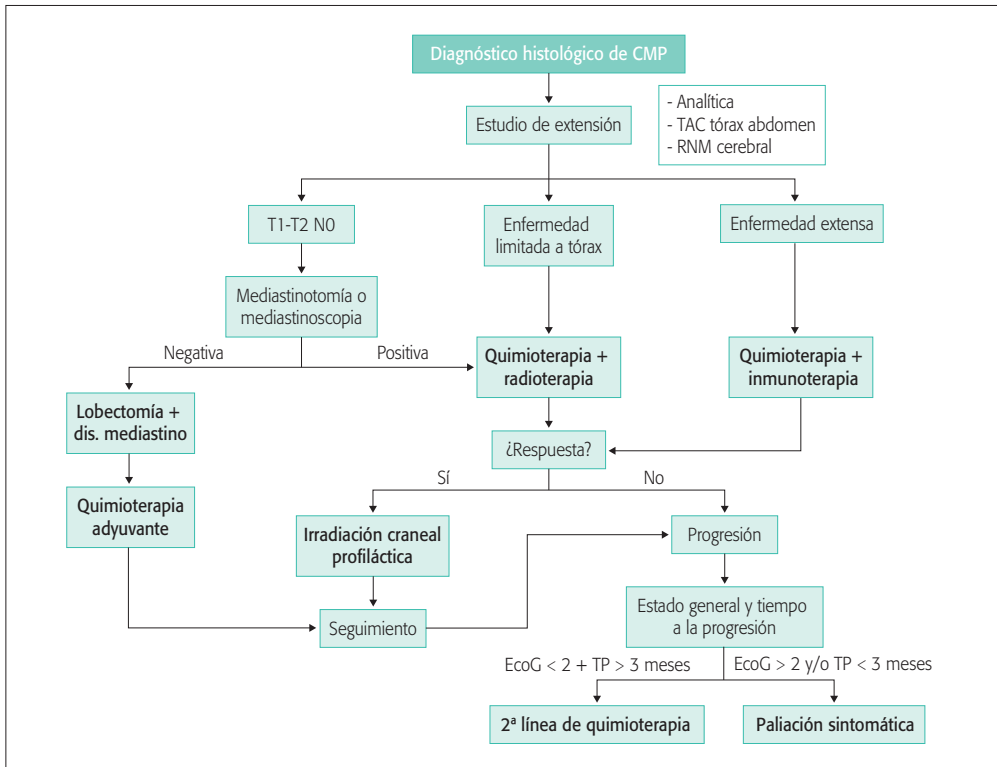


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en el cáncer microcítico de pulmón (CMP).

mitad de respuestas completas y una toxicidad manejable, aunque los estudios que lo comparan con otras combinaciones no son concluyentes.

Los datos sobre cómo combinar la quimioterapia y la radioterapia en CMP con enfermedad limitada a tórax son contradictorios. Sin embargo, en los estudios en los que el tratamiento quimioterápico es la combinación de cisplatino + etopósido, se muestra un claro beneficio al asociar radioterapia de forma precoz. 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. Las cerebrales aparecen hasta en un 50% de casos en los dos 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]⁽²⁸⁾.*

CMP con enfermedad extendida

Tras casi tres décadas sin avances en el tratamiento de los pacientes con CPM con enfermedad extensa, estudios recientes con el uso de la combinación de platino-etopósido y un anticuerpo anti-PD-L1 han demostrado un impacto significativo en la supervivencia global en comparación con la quimioterapia, con la que, a pesar de las elevadas tasas de respuesta inicial, la supervivencia no superaba los 9-10 meses con medianas de duración de respuesta inferior a 6 meses y sin evidencia de que más de cuatro ciclos de tratamiento supusieran una mejora en la supervivencia de estos pacientes. Dos estudios fase III han demostrado que la adición de la inmunoterapia a la quimioterapia convencional mejora la supervivencia global de forma significativa, por lo que es considerada actualmente como estándar en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPM en estadio extendido con ECOG 0-1 que no han recibido tratamiento previo y sin contraindicaciones para recibir inmunoterapia.

En el estudio fase III IMpower 133⁽²⁹⁾, la combinación de atezolizumab + carboplatino + etopósido demostró ser superior a la quimioterapia en supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Y en el estudio fase III CASPIAN⁽³⁰⁾ se evaluó la combinación de durvalumab con platino-etopósido en 1ª línea que demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa de la supervivencia global en comparación a platino-etopósido solo en estos pacientes.

En caso de contraindicación para el uso de inmunoterapia, la quimioterapia con cisplatino o carboplatino más etopósido (de 4 a 6 ciclos) sigue siendo el tratamiento de elección. No se recomienda quimioterapia de mantenimiento.

En cuanto a la RT craneal profiláctica en este grupo de pacientes podría plantearse en aquellos con buena respuesta al tratamiento sistémico inicial, pero la vigilancia estrecha con RMN craneal también se considera una opción apropiada. La RT de consolidación pulmonar se indica en pacientes seleccionados con respuesta completa o casi completa al tratamiento sistémico.

La mayor parte de los pacientes recaerán tras la primera línea de tratamiento con tasas de respuesta al tratamiento quimioterápico de segunda línea que no alcanzan el 30%. Menos del 15% de los pacientes recibirán una tercera línea de tratamiento. Por lo tanto, es muy importante tener en cuenta diferentes factores como son el ECOG, comorbilidades, toxicidad al tratamiento previo e intervalo libre de progresión para elegir el mejor tratamiento. Se distingue entre enfermedad quimiosensible o enfermedad quimiorresistente o refractaria. Se debe valorar siempre la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos:

- Recaída quimiosensible (más de 3 meses desde último ciclo): retratamiento con platino-etopósido.
- Recaída quimiorresistente (menos de tres meses desde último ciclo): topotecan.

Se están realizando estudios con terapias dirigidas e inhibidores de puntos de control con la esperanza de mejorar los pobres resultados de las terapias actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España. 2021.
2. 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.
3. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer (Version 7.2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Senthil 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: 802-9.
5. 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.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919-29.
7. Vokes EE, Herndon 2nd JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, 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(13): 1698-704.
8. Basaki K, Abe Y, Aoki M, Kondo H, Hatayama Y, Nakaji S. 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.
9. 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.
10. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 141-51.
11. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 113-25.
12. 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.
13. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829-38.
14. Baglivo S, Ricciuti B, Ludovini V, Metro G, Siggillino A, de Giglio A, et al. Dramatic response to lorlatinib in a heavily pretreated lung adenocarcinoma patient harboring G1202R mutation and a synchronous novel R1192P ALK point mutation. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(8): e145-7.
15. 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.

16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1823-33.
17. 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.
18. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, de Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078-92.
19. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378(24): 2288-301.
20. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüs M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2040-51.
21. 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.
22. Pallia AG, Gridelli C, van Meerbeek 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.
23. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab *versus* docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017; 35(35): 3924-33.
24. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab *versus* docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066): 255-65. [published correction appears in *Lancet*. 2017; 389(10077): e5].
25. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez Gracías JL, Han JY, et al. Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540-50.
26. Wong AT, Rineer J, Schwartz D, Schreiber D. Assessing the Impact of Postoperative Radiation Therapy for completely resected limited-stage small cell lung cancer using the national cancer database. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(2): 242-8.
27. 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(6): 355-60.
28. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux 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(7): 476-84.
29. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair JM, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(23): 2220-9.
30. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide *versus* platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212): 1929-39.