

Cáncer de pulmón. Tratamientos quimioterápico y radioterápico

J.J. Reina Zoilo, P. Jiménez Gallego, A. Rodríguez Jiménez, A. Montaña Periañez

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón constituye un auténtico problema de salud. En Andalucía, en el periodo 1975-2003, se produjo una tasa ajustada por edad de 81,3 muertes por 100.000 habitantes y año. Se estima que en el periodo 2010-2014, más de 19.300 andaluces fallecerán por cáncer de pulmón, lo que supone el 23,8% de la mortalidad total por cáncer estimada en este periodo. Es, sin duda, la neoplasia con mayor mortalidad seguida a distancia por el cáncer de colon (11,7%)⁽¹⁾.

El tratamiento del cáncer de pulmón ha permanecido estancado desde la década de 1970 hasta el inicio del nuevo siglo. Sin embargo, en los últimos 10 años se han producido cambios importantes. En los estadios tempranos (II y IIIA), la quimioterapia administrada tras la cirugía se ha comprobado que disminuye el riesgo de recaída. En las neoplasias en estadio 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 han incorporado nuevos fármacos, dirigidos contra dianas moleculares específicas, que parecen mejorar 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 comentados en el capítulo 50. Igualmente, para cada una de las reco-

mendaciones 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 I.

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% de pacientes con CNMP reseca en estadio I hasta un 75% de los que se intervienen en estadio IIIA. Tras la cirugía, la recurrencia metastásica es más frecuente que la local, que sólo 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.

En un metaanálisis publicado en 1995⁽²⁾, se analizó la utilidad de la quimioterapia adyuvante en

Tabla I. 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.

1.394 pacientes con CNMP estadios I, II y IIIA reclutados en 8 ensayos clínicos. Se encontró una mejoría no significativa del riesgo absoluto de muerte del 5% ($p: 0,08$) en el grupo que recibió quimioterapia adyuvante, más llamativa con los esquemas que contenían cisplatino.

Desde entonces han aparecido numerosos ensayos randomizados que han demostrado que la quimioterapia adyuvante con cisplatino mejora la supervivencia en los pacientes sometidos a cirugía radical de los CNMP. En 2008, Pignon et al. publicaron un metaanálisis de los 5 ensayos principales que agruparon los datos individuales de 4.584 pacientes⁽⁵⁾.

Los resultados del metaanálisis muestran, tras una mediana de seguimiento de 5,2 años, un aumento absoluto de la supervivencia del 5,4% a los 5 años ($p: 0,005$). El beneficio de la supervivencia se relaciona con el estadio, siendo más pronunciado en los estadios II y III. Aunque no se había planificado análisis por subgrupos, en los estadios

IB el efecto es más modesto y no alcanza significación estadística. En el estadio IA no parece que la quimioterapia adyuvante tenga utilidad.

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]*. Más dudosa es la utilidad del tratamiento adyuvante en estadios IB. No debe indicarse quimioterapia adyuvante en estadios IA.

No existen datos para especificar qué fármacos deben asociarse a cisplatino, aunque la mayoría de estudios utilizaron la combinación de cisplatino + vinorelbina (véanse esquemas de quimioterapia en la Tabla II). Además, la mejoría de la supervivencia era mayor en los pacientes con mejor estado funcional y no se modificaba por otros factores como el sexo, la edad, la histología, el tipo de cirugía o la asociación de radioterapia. La quimioterapia fue bien tolerada, siendo la neutropenia la toxicidad más frecuente. Sólo se produjeron un 0,9% de muertes relacionadas con la quimioterapia.

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO III

El tratamiento de los pacientes con CNMP estadio III no está claramente definido, aunque es necesario aclarar que pocos de estos pacientes tendrán posibilidad de curación independientemente de la opción de tratamiento elegida.

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. Esta heterogeneidad, junto con la diferencia en las pruebas utilizadas en el estadiaje, hace disminuir la calidad de los ensayos clínicos realizados en este grupo de pacientes.

A efectos del tratamiento, los pacientes con CNMP estadio IIIA pueden ser divididos según la presencia o no de afectación ganglionar mediastínica masiva o *bulky*. La definición de afectación mediastínica *bulky* es variable según los estudios, pero podría ser razonable describirla como la pre-

Tabla II. Regímenes de quimioterapia más frecuentes en cáncer de pulmón

| Régimen | Fármacos | Dosis y administración | Intervalo |
|-------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| PV | Cisplatino Vinorelbina | 100 mg/m ² día 1 25 mg/m ² , días 1, 8 y 15 | 4 semanas |
| PG | Cisplatino Gencitabina | 100 mg/m ² día 1 1000 mg/m ² , días 1, 8 y 15 | 4 semanas |
| CT | Carboplatino Paclitaxel | ABC 6 día 1 225 mg/m ² día 1 | 3 semanas |
| DP | Cisplatino Docetaxel | 75 mg/m ² día 1 75 mg/m ² día 1 | 3 semanas |
| PT | Cisplatino Paclitaxel | 75 mg/m ² día 2 135 mg/m ² día 1 | 3 semanas |
| EP* | Cisplatino Etopósido | 80 mg/m ² día 1 100 mg/m ² , días 1, 2 y 3 | 3 semanas |
| PP | Cisplatino Pemetrexed | 60 mg/m ² día 1 500 mg/m ² día 1 | 3 semanas |
| CTB | Carboplatino Paclitaxel Bevacizumab | ABC 6 día 1 200 mg/m ² día 1 15 mg/kg día 1 | 3 semanas |
| Monoterapia | Docetaxel§ Vinorelbina§# Gencitabina§# Topotecan*§ | 75 mg/m ² día 1 30 mg/m ² , días 1 y 8 1.000 mg/m ² , días 1, 8 y 15 1,5 mg/m ² , días 1 al 5 | 3 semanas 3 semanas 4 semanas 3 semanas |

*Regímenes en cáncer microcítico de pulmón. §Regímenes en 2ª línea. #Regímenes habituales en pacientes con bajo estado funcional (ECOG 2) o ancianos. ABC: área bajo curva calculada según la fórmula de Calvert.

sencia de adenopatías mediastínicas > 2 cm en su diámetro menor y/o la afectación de más de 2 estaciones ganglionares mediastínicas.

Desde hace tiempo se ha constatado que *la cirugía sola raramente consigue la curación de los pacientes con CNMP estadio IIIA, incluso aquellos con enfermedad no bulky. Actualmente se tiende a la utilización de tratamientos combinados con quimioterapia y radioterapia.*

CNMP estadio IIIA no bulky

En esta categoría incluiríamos los estadios IIIA no bulky según la definición anterior. En estos pacientes, podría estar indicado un tratamiento neoadyuvante o de inducción, previo a la cirugía. Este tratamiento preoperatorio podría ser quimioterapia, radioterapia o la asociación de ambas.

Los 2 ensayos que han comparado la quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria) seguida de cirugía contra la cirugía sola, han demostrado un significativo pero modesto aumento de supervivencia a favor del tratamiento combinado^(3,4). Ambos ensayos fueron detenidos prematuramente, con menos de 60 pacientes incluidos y en ambos la magnitud del beneficio ha disminuido con el aumento del seguimiento. Las críticas a estos estudios vendrían del escaso número de pacientes y de que el brazo control fuera la cirugía sola que actualmente se considera un tratamiento subóptimo, como prueba el hecho de que en el brazo de cirugía sola la supervivencia a 5 años fuera del 0%. Estudios más recientes y con mayor número de pacientes no han mostrado beneficio para la quimioterapia preoperatoria, o bien ésta se limita

sólo a los estadios I y II⁽⁶⁾. Actualmente, la quimioterapia neoadyuvante se utiliza sólo en casos seleccionados de CNMP estadios IIIA con muy escasa afectación mediastínica.

La radioterapia preoperatoria no juega ningún papel en el tratamiento de estos pacientes, como ha demostrado un ensayo reciente⁽⁶⁾.

La quimioterapia + radioterapia concurrente neoadyuvante seguida de cirugía podría ser el tratamiento de elección en los pacientes con CNMP estadio IIIA no bulky (NE 1iiA), en función de su superioridad respecto a la quimioterapia aislada o la quimioterapia y radioterapia secuenciales, como comentaremos más abajo en relación al tratamiento de los estadios IIIA bulky y IIIB.

La pregunta que queda sin resolver es si la cirugía aporta beneficio al tratamiento de quimioterapia + radioterapia concurrentes en los pacientes con CNMP IIIA no bulky. En un ensayo clínico norteamericano comunicado en 2005⁽⁷⁾, 425 pacientes con CNMP IIIA-N2 recibieron 2 ciclos de quimioterapia asociados a radioterapia torácica (45 Gy) y luego se randomizaron a ser sometidos a cirugía con 4 ciclos de quimioterapia postoperatoria o a recibir radioterapia torácica hasta completar 61 G sin cirugía. Se observó un incremento significativo del intervalo libre de progresión a los 5 años en el grupo con cirugía. El beneficio en supervivencia no fue significativo, al parecer por la alta mortalidad postoperatoria (26%) en los pacientes sometidos a neumectomía. Los pacientes sometidos a cirugías más económicas (como la lobectomía), sí parecen tener un claro beneficio en supervivencia cuando se asocia cirugía. Por lo tanto, *la cirugía tras quimioterapia + radioterapia concurrentes sólo debe considerarse en el caso de que no sea necesaria la realización de una neumectomía.*

En los pacientes intervenidos quirúrgicamente, como reseñamos en el apartado anterior, es obligatorio plantear el tratamiento con quimioterapia postoperatoria (adyuvante) que ha demostrado aumentar la supervivencia.

En el subgrupo de pacientes con estadio IIIA sin afectación ganglionar mediastínica (T3 N1 M0), el tratamiento adecuado sería el mismo que en los

estadios II: cirugía seguida de quimioterapia adyuvante o postoperatoria.

CNMP estadio IIIA bulky o estadio IIIB

En los CNMP con estadios III inoperables (IIIA bulky y IIIB), el tratamiento tradicional era la quimioterapia seguida de radioterapia en un intento de evitar las toxicidades secundarias a la combinación concomitante de los 2 tratamientos. Existen 2 metaanálisis que agrupan varios ensayos clínicos randomizados y demuestran que la combinación secuencial de quimioterapia y luego radioterapia es superior a la radioterapia sola^(8,9).

La quimioterapia + radioterapia concurrentes presentarían algunas ventajas teóricas respecto al tratamiento secuencial: tratamiento temprano de las posibles micrometástasis extrapulmonares y efecto sinérgico de la combinación sobre la enfermedad pulmonar.

La superioridad del tratamiento concurrente sobre el secuencial (quimioterapia + radioterapia > quimioterapia → radioterapia) en los CNMP con estadio III ha sido demostrada en 2 ensayos clínicos randomizados con alto número de pacientes.

En un estudio japonés⁽¹⁰⁾, 320 pacientes fueron randomizados a recibir la combinación de quimioterapia + radioterapia de forma concurrente o secuencial. El tratamiento concurrente obtuvo una significativa mayor supervivencia a los 2 y 5 años (35% vs. 27% y 16% vs. 9%, respectivamente). Por otra parte, el grupo RTOG incluyó a 610 pacientes con CNMP estadio III; los randomizó en 3 brazos: el primer grupo recibió tratamiento secuencial, el segundo recibió tratamiento concomitante con radioterapia convencional y el tercer grupo también recibió tratamiento concomitante pero con radioterapia hiperfraccionada (2 sesiones diarias en lugar de una)⁽¹¹⁾. La supervivencia a los 4 años fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento simultáneo con radioterapia + quimioterapia (21% vs. 12%), sin que hubiera diferencias en función del tipo de radioterapia.

No se conoce cuál es el régimen de quimioterapia óptimo para la asociación de quimioterapia + radioterapia, pero la asociación de cisplatino y etopósido es la que se ha usado de forma más fre-

Tabla III. 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, 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.

cuenta y con resultados satisfactorios. Inicialmente se utilizaron dosis bajas de quimioterapia para intentar disminuir los efectos secundarios. Sin embargo, los últimos ensayos parecen mostrar que se pueden utilizar dosis similares a los esquemas con quimioterapia sola con una toxicidad manejable.

Por lo tanto, *la asociación de quimioterapia + radioterapia simultáneas es el tratamiento de elección en los pacientes con CNMP estadio III inoperables (NE 1iiA).*

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⁽¹²⁾ 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. Por otra parte, la quimioterapia de consolidación (tras la quimioterapia + radioterapia) no ha mostrado ventaja en 2 ensayos clínicos en los que se utilizó quimioterapia de consolidación con docetaxel⁽¹³⁾ y gefitinib⁽¹⁴⁾.

En los pacientes con CNMP estadio III y bajo estado funcional (grado ECOG 3 y 4, véase escala en la Tabla III), sería razonable administrar exclusivamente radioterapia. Los beneficios de la radioterapia serían el alivio de síntomas locales, control temporal de la enfermedad localizada en el campo de radiación y posiblemente un modesto aumento de la supervivencia, que alcanza una mediana de 8-12 meses pero con una supervivencia a 5 años de sólo el 5%⁽¹⁵⁾.

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO IV O AVANZADO

Quimioterapia en el CNMP avanzado

Múltiples agentes quimioterápicos han mostrado actividad en el CNMP avanzado, la mayoría en ensayos fase II. Los agentes más activos serían el cisplatino, carboplatino, taxanos (paclitaxel y docetaxel), irinotecán, vinorelbina y gencitabina. Actualmente el tratamiento en monoterapia se utiliza sólo en pacientes ancianos, aquellos con estado funcional ECOG 2 (Tabla III) o en 2ª línea.

Muchos estudios han demostrado que *la quimioterapia es útil en el tratamiento del CNMP avanzado (NE 1iiA)* en comparación con el tratamien-

to sintomático. En un reciente metaanálisis⁽¹⁶⁾, se agrupaban 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 ésta era igual o superior en el grupo con quimioterapia.

La asociación de 2 fármacos quimioterápicos es superior a la monoquimioterapia en CNMP avanzado (NE 1iiA). Efectivamente, otro metaanálisis⁽¹⁷⁾ reciente 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%). Tradicionalmente se admitió que los regímenes con 3 drogas no eran superiores a los de 2 drogas y sólo aumentaban la toxicidad. Pero un estudio reciente⁽¹⁸⁾, randomizó a 324 pacientes a recibir paclitaxel + carboplatino vs. paclitaxel + carboplatino + gencitabina. El esquema con 3 drogas mostró mayor supervivencia (10,8 vs. 8,3 meses con $p < 0,05$) a costa de aumentar los efectos secundarios. Hasta que existan estudios confirmatorios, se recomienda continuar con esquemas de 2 fármacos.

Se recomienda que una de las 2 drogas administradas sea una sal de platino (NE 1iiA), basándonos en que un nuevo metaanálisis⁽¹⁹⁾ que agrupaba a 4.792 pacientes demostraba un ligero (pero significativo) aumento de la supervivencia en las combinaciones de quimioterapia que contenían platino respecto al resto. Las combinaciones sin platino podrían ser aceptables en aquellos pacientes con riesgo de toxicidad grave.

No se ha aclarado si el carboplatino podría sustituir al cisplatino para disminuir la toxicidad del tratamiento. Un metaanálisis publicado en 2007⁽²⁰⁾ no encontró diferencias en el total de 2.968 pacientes analizados, pero el cisplatino sí aumentaba la supervivencia en el grupo de pacientes con neoplasias no epidermoides o cuando se combinaba con los fármacos actuales (docetaxel o gencitabina). En general, se prefieren las combinaciones con cisplatino, reservando el carboplatino para aquellos pacientes frágiles o con afectación renal o cardia-

ca. Es importante, por otro lado, recalcar que ninguna combinación con cisplatino ha demostrado ser superior a otra.

Los estudios clásicos no demostraban que existieran diferencias en la eficacia de la quimioterapia en función del tipo histológico. Sin embargo, un estudio reciente agrupó a 1.725 pacientes con CNMP avanzado y los randomizó a recibir cisplatino + pemetrexed (Tabla II) vs. cisplatino + gencitabina⁽²¹⁾. 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 + gencitabina (10,8 vs. 9,4 meses). Serán precisos estudios adicionales para conocer el papel que puede jugar la histología en la elección del tratamiento quimioterápico.

No está aclarado completamente cuál es la duración óptima de la quimioterapia, existiendo estudios contradictorios. En general, se recomienda que la 1ª línea de quimioterapia se limite a un máximo de 6 ciclos, que podrían reducirse a 4 si no se consigue respuesta.

Nuevos fármacos en el tratamiento del CNMP avanzado

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos para el tratamiento del CNMP. Presentan, como característica común, el tener un mecanismo de acción que se dirige contra dianas específicas de la célula tumoral. Se pretende así un tratamiento más eficaz con una disminución de los efectos secundarios.

Bevacizumab

En los CNMP se detectan elevados niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), un potente factor angiogénico endotelial. Estos niveles elevados de VEGF se asocian a un peor pronóstico. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea el receptor del

VEGF, evitando su unión con el ligando en la superficie de la célula neoplásica. Dos ensayos clínicos han evaluado su utilidad en CNMP avanzado.

En el primer ensayo se incluyeron 878 pacientes con CNMP avanzado no epidermoides⁽²²⁾. Para evitar las toxicidades asociadas al bevacizumab se excluyeron los pacientes con tratamiento anticoagulante, hemoptisis y metástasis cerebrales. Los pacientes se randomizaron a recibir uno de los esquemas habituales de quimioterapia (paclitaxel + carboplatino) con o sin bevacizumab. Los pacientes del brazo con bevacizumab aumentaron significativamente la mediana de supervivencia global y la supervivencia a 1 y 2 años (12,3 vs. 10,3 meses, 51% vs. 44% y 23% vs. 15%, respectivamente). El tratamiento fue generalmente bien tolerado, aunque las toxicidades del grupo con bevacizumab aumentaron claramente en los pacientes con más de 70 años.

Un segundo estudio enroló a 1.043 pacientes que randomizó en 3 brazos: cisplatino + gencitabina solos, asociados a bevacizumab a bajas dosis (7,5 mg/kg) o asociados a bevacizumab a altas dosis (15 mg/kg)⁽²³⁾. En la última revisión no se encontraron diferencias en la supervivencia entre los 3 grupos (13,1, 13,6 y 13,4 meses, respectivamente).

Estos resultados contradictorios, nos remiten a esperar futuros estudios que aclaren el papel del bevacizumab asociado a quimioterapia en el CNMP avanzado.

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el EGFR (*epidermal growth factor receptor*, receptor del factor de crecimiento epidérmico), evitando su unión al ligando en la célula tumoral.

Un ensayo clínico randomizado presentado en 2008 reunió a 1.125 pacientes con CNMP avanzado que expresaran EGFR en el estudio inmunohistoquímico⁽²⁴⁾. Se asignaron a recibir cisplatino + vinorelbina con o sin cetuximab. Una vez finalizados los 6 ciclos de quimioterapia previstos, el grupo con cetuximab continuaba con el Ac monoclonal como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión. La mediana de la supervivencia fue signi-

ficativamente mayor en el grupo con cetuximab (11,3 vs. 10,1 meses). A falta de estudios confirmatorios, la quimioterapia asociada a cetuximab debería ser una opción a considerar en los pacientes con CNMP avanzado que expresen EGFR.

Erlotinib y gefitinib

El erlotinib y el gefitinib son 2 inhibidores de la tirosín-quinasa que actúan en la porción intracelular del EGFR y que han demostrado actividad en el tratamiento de 2ª línea del CNMP avanzado. Sin embargo, los estudios para evaluar su utilidad frente a quimioterapia en 1ª línea han fracasado hasta la fecha.

Tratamiento del CNMP avanzado en el anciano y el paciente con bajo estado funcional

La mayoría de los estudios que han valorado la utilidad de la quimioterapia en el CNMP avanzado incluyen sólo a pacientes no ancianos y con buen estado general (grado ECOG 0 ó 1, véase Tabla III). Sin embargo, más del 40% de pacientes afectados por esta neoplasia son mayores de 70 años. Además, otro porcentaje importante de los pacientes con CNMP avanzado tienen, como es lógico, un estado funcional afectado (grado ECOG 2).

Paciente anciano con CNMP avanzado

Un metaanálisis de 1995 que agrupaba 52 ensayos no encontró diferencias en los pacientes ancianos en cuanto a la utilidad o toxicidad de la quimioterapia en el CNMP avanzado. En un intento por disminuir la toxicidad, se ha intentado valorar la utilidad de la monoquimioterapia sin cisplatino en estos pacientes.

Un estudio con 161 ancianos demostró que la vinorelbina en monoterapia⁽²⁵⁾ aumentaba significativamente la supervivencia en estos pacientes (28 vs. 21 semanas). Otro estudio posterior randomizaba a 182 pacientes con más de 70 años a recibir vinorelbina o docetaxel en monoterapia⁽²⁶⁾. No encontró diferencias en la supervivencia.

En general, los pacientes ancianos con buen estado general y sin comorbilidades deben recibir el mismo tratamiento que los pacientes jóvenes

(NE 1iiA). La monoterapia con vinorelbina o docetaxel (Tabla II) sería una alternativa en pacientes mayores de 70 años.

Pacientes con estado general afectado (grado ECOG 2)

En este apartado nos referiremos a pacientes con estado general afectado de forma moderada (grado ECOG 2, véase Tabla III). Para pacientes con estado funcional muy afectado (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 estudio publicado en 2005, se comparó paclitaxel en monoterapia con la combinación de paclitaxel + carboplatino⁽²⁷⁾. 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.

En general, en los pacientes con enfermedad metastásica diseminada se podría utilizar quimioterapia 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, sólo debe ser utilizada en pacientes con buen estado general (grado ECOG 0 ó 1).

El docetaxel en 2ª línea de pacientes con CNMP avanzado fue evaluado en 104 pacientes, com-

parándolo con el tratamiento sintomático⁽²⁸⁾. Los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una mayor supervivencia (mediana de 7,5 vs. 4,6 meses) y un mejor control del dolor con un menor deterioro de la calidad de vida.

En un estudio posterior con 571 pacientes, se comparó el docetaxel con pemetrexed⁽²⁹⁾. No hubo diferencias en la supervivencia, pero el pemetrexed tuvo una significativa menor toxicidad.

Además del docetaxel y el pemetrexed, otras drogas de relativa escasa toxicidad, como la vinorelbina y la gencitabina han sido evaluadas en estudios no randomizados.

El erlotinib es una pequeña molécula que inhibe la acción tirosín-quinasa de la porción intracelular del receptor EGFR. A diferencia de lo que ocurre en 1ª línea, existe un estudio randomizado que demuestra su utilidad en pacientes que han progresado tras quimioterapia. Este ensayo, publicado en 2005, randomizaba 731 pacientes a recibir erlotinib o placebo⁽³⁰⁾. Los pacientes en el brazo de tratamiento tenían un significativo aumento de la supervivencia (6,7 vs. 4,7 meses) y una disminución de los síntomas relacionados con el cáncer (dolor, disnea y tos). Determinados factores clínicos (adenocarcinomas, no fumadores y mujeres) y moleculares (sobreexpresión de la proteína EGFR) han demostrado que predicen una mejor respuesta al erlotinib.

En resumen, *el docetaxel y pemetrexed son valorables en el tratamiento de 2ª línea del CNMP avanzado (NE 1iiA), aunque la escasa toxicidad y la comodidad de la administración oral del erlotinib podrían convertirlo en la alternativa más adecuada en estos pacientes (NE 1iA).*

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN (CMP)

A diferencia del CNMP, 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.

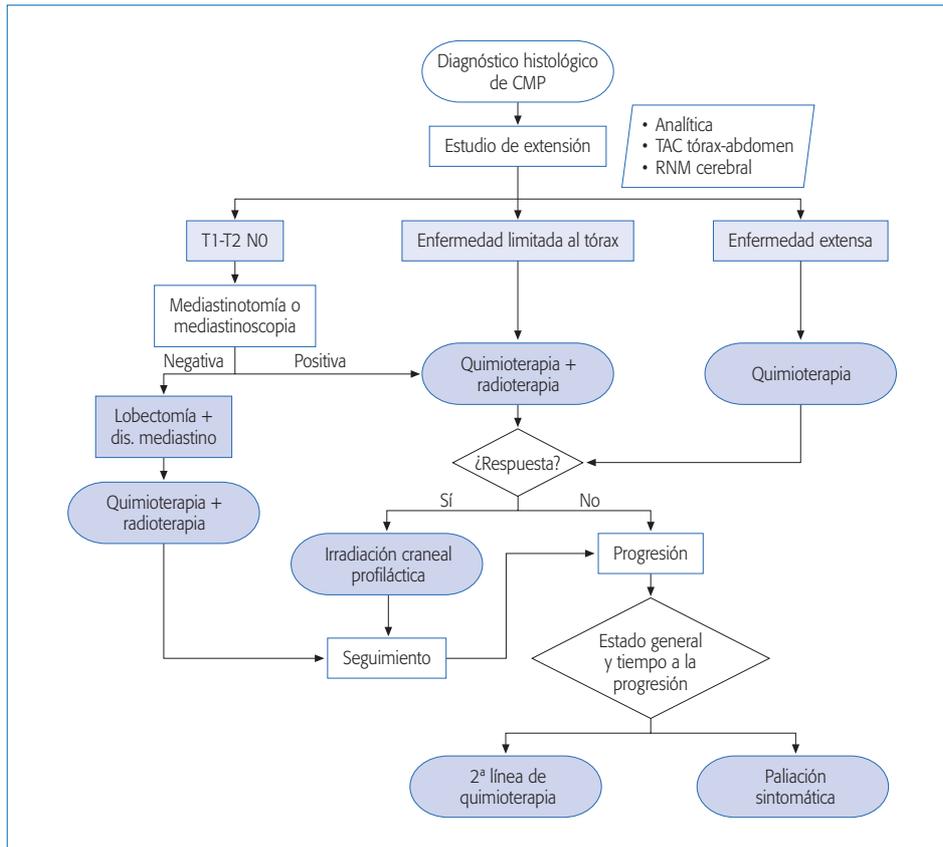


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el cáncer microcítico de pulmón (CMP).

CMP con enfermedad limitada al tórax

Sólo 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. En la Figura 1 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 y con mediastinoscopia o mediastinotomía negativas. Si tras la cirugía se confirma que no existe afectación mediastínica se añadirá quimioterapia adyuvante. Si hubie-

ra ganglios mediastínicos con tumor, se tratarán como cualquier CMP en estadio limitado al tórax.

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 un metaanálisis con 13 estudios y 2.140 pacientes⁽³¹⁾, se comprobó cómo existía una diferencia significativa de supervivencia de 5,4 meses en los pacientes que recibieron tratamiento combinado respecto a la quimioterapia sola.

Los estudios iniciales mostraron como 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*. Esta combinación con-

sigue 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 [NE 1iiDiii].

La combinación de quimioterapia y radioterapia simultáneas (tratamiento concurrente) parece tener tendencia a la superioridad sobre la quimioterapia seguida de radioterapia (tratamiento secuencial). Sin embargo, la revisión Cochrane sobre el tema⁽³²⁾ concluye que *actualmente no se conoce cuál es el mejor modo de integrar la quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del CMP en fase localizada*. 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 publicado en 1999⁽³³⁾ se comprobó que aquellos CMP (incluidos los pacientes en estadio extenso) que alcanzaban respuesta completa y luego se sometían a ICP tenían una disminución absoluta 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. Una revisión sistemática de la C. Cochrane confirmó este hecho⁽³⁴⁾, aunque no se ha podido precisar si estaría recomendada en todos los pacientes o (como en el CNMP) sólo en los que tengan un buen estado general.

La combinación más comúnmente utilizada es la de cisplatino y etopósido. En un ensayo clínico reciente se compararon en este estadio las combinaciones cisplatino + etopósido vs. cisplatino + irinotecán. La combinación con irinotecán mostró una mejoría significativa de la mediana de supervivencia (12,8 vs. 9,4 meses), aunque se está esperando a la finalización de ensayos clínicos confirmatorios antes de modificar el esquema habitual en estos pacientes.

En lo que sí existe consenso es 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.

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.

En la enfermedad extensa, la radioterapia se reserva para la paliación de síntomas en caso de metástasis óseas, síntomas pulmonares (hemoptisis, atelectasia, etc.) o metástasis cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, ed. II Plan Integral de Oncología de Andalucía 2007-2012. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2007.
2. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients of 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
3. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. Preresectiional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7.
4. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long-term follow-up of patients enrolled in randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery

- alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1.
5. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247.
 6. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer* 1975; 36: 914.
 7. Albain KS, Swann Rs, Rusch VR et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005; 23: 624s.
 8. Okawara G, Mackay JA, Evans WK et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 377.
 9. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002139.
 10. Furuse K, Hosoe S, Masuda N et al. Impact of tumor control on survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 484a.
 11. Curran WJ, Scott C, Langer C et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621a.
 12. 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.
 13. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 387s.
 14. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2450.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 681.
 19. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus nonplatinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59: 1.
 20. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Manegold C, von Pawl J, Zatloukal P et al. B017704 (AVAL): A phase III randomised study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (CG) in patients with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: viii.
 24. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 1006s.
 25. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66.
 26. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3657.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Shepherd FA, Rodrigues J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123.
31. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
32. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004700.
33. 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.
34. Agra Y, Pelayo M, Sacristán M et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001990.