

Cáncer de pulmón

Coordinador

Francesc Casas

Hospital Clínic. Barcelona

Grupo Oncológico para el Estudio del Cáncer de Pulmón GOECP/SEOR

EDIKAMED

© 2008 SEOR

Francesc Casas Durán
EdikaMed, S.L.

Editado por: EdikaMed, S.L.
www.edikamed.com

ISBN 978-84-7877-539-2

Impreso por: I. G. Ferré Olsina, S.A.

Depósito legal: B-32.290-2008

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos.

Índice

Prólogo	VII
ISMAEL HERRUZO CABRERA	
Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Carlos Haya. Málaga	
Introducción	IX
PROF. BRANISLAV JEREMIC, MD, PhD	
Applied Radiation Biology and Radiotherapy Section. International Atomic Energy Agency. Vienna	
Parte I. Aspectos básicos	
Biología molecular y genética en el cáncer de pulmón	3
ANTONIO GÓMEZ CAAMAÑO, LUIS LEÓN MATEOS*, PAULA PELETEIRO HIGUERO,	
ANA CARBALLO CASTRO, RAFAEL LÓPEZ LÓPEZ*	
Servicio de Oncología Radioterápica. * Servicio de Oncología Médica.	
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela	
Radiobiología clínica en el cáncer de pulmón	13
J. A. GONZÁLEZ FERREIRA, S. VELÁZQUEZ MIRANDA*, J. L. MUÑOZ GARCÍA, A. WALS ZURITA**	
Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz	
* Departamento de Radiofísica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva	
** Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla	
Estadificación del cáncer de pulmón	21
M.ª JESÚS RUIZ PÉREZ DE VILLAR, BEGOÑA CABALLERO PEREA, LARA MIRALLES OLIVAR,	
CRISTINA DE LA FUENTE ALONSO, BELÉN BELINCHÓN OLMEDA, ANA MAÑAS RUEDA	
Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Paz. Madrid	
Factores pronósticos en el cáncer de pulmón	29
FRANCESC CASAS, NÚRIA VIÑOLAS*, MAURICIO VARGAS, ENRIC CARCERENY*, IZASKUN VALDUVIECO	
Departamento de Oncología Radioterápica. * Departamento de Oncología Médica.	
Hospital Clínic (ICMHO). Barcelona	
Parte II. Bases generales del tratamiento del cáncer de pulmón	
Bases generales de la cirugía del cáncer de pulmón	37
JOSEP M.ª GIMFERRER	
Servei de Cirugía Torácica. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic. Barcelona	

Bases racionales de la radioquimioterapia en el cáncer de pulmón	43
--	----

MARISA CHUST, JAVIER LAVERNIA*, NURIA RUIZ*

Oncología Radioterápica. * Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Definición de volúmenes de tratamiento	51
--	----

en el cáncer de pulmón de células no pequeñas

NÚRIA RODRÍGUEZ DE DIOS*, MANUEL ALGARA LÓPEZ**

* Instituto de Oncología Radioterápica. Hospital de la Esperanza. IMAS. Barcelona

** Departamento de Medicina. UAB

Definición de volúmenes de tratamiento	57
--	----

en el cáncer de pulmón de célula pequeña

JOSEP JOVÉ I TEIXIDÓ

Oncología Radioterápica. Hospital Germans Trias i Pujol.

Institut Català d'Oncología. Badalona (Barcelona)

Parte III. Tratamiento específico del cáncer de pulmón no microcítico

Radioquimioterapia radical	65
----------------------------------	----

JUAN A. SANTOS MIRANDA, CARMEN GONZÁLEZ SAN SEGUNDO

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Radioquimioterapia preoperatoria en los carcinomas de pulmón no microcíticos	73
--	----

M. D. ARNÁIZ FERNÁNDEZ

Hospital Duran i Reynals. Institut Català d'Oncología. L' Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Estado actual de la radioterapia posoperatoria	83
--	----

NÚRIA FARRÉ, MARGARIDA MAGEM*, GERARD GÓMEZ DE SEGURA, CINTA PALLARÉS*

Servicio de Oncología Radioterápica. * Servicio de Oncología Médica

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Papel de la irradiación craneal profiláctica en el carcinoma no microcítico de pulmón	91
---	----

MANUEL CAEIRO MUÑOZ, JOAQUÍN CASAL RUBIO*, PILAR MARCOS PÉREZ,

CARLOS GRANDE VENTURA*, VÍCTOR MUÑOZ GARZÓN, GERARDO HUIDOBRO VENCE*

Servicio de Oncología Radioterápica (Medtec). * Servicio de Oncología Médica.

Hospital Meixoeiro. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Vigo

La quimioterapia en el estadio IV	97
---	----

ENRIC CARCERENY

Departamento de Oncología Médica (ICMHO). Hospital Clínic. Barcelona

Parte IV. Tratamiento específico del cáncer de pulmón microcítico

Tratamiento concurrente precoz e hiperfraccionado	103
---	-----

en el estadio limitado del carcinoma de pulmón de célula pequeña.

Irradiación craneal profiláctica

E. MARTÍNEZ LÓPEZ *, M. VILA VIÑAS*, G. ASÍN FELIPE, M. RICO OSÉS*,

P. ROMERO ROJANO, M. MARTÍNEZ AGUILLO*

Servicio de Oncología Radioterápica. * Servicio de Oncología Médica.

Hospital de Navarra. Pamplona

Tratamiento del carcinoma de pulmón de células pequeñas con enfermedad extendida	111
--	-----

DOLORES ISLA, M.ª JESÚS VIDAL, ESTHER MILLASTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

Parte V. Terapia de soporte

Tratamiento de soporte y prevención de la toxicidad asociada a la terapia concurrente del cáncer de pulmón 117

RAQUEL DELGADO RICO, ISMAEL HERRUZO CABRERA, MANUEL COBO DOLS

Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Carlos Haya. Málaga

Parte VI. Avances tecnológicos en el tratamiento del cáncer de pulmón

Radioterapia estereotáctica en cáncer de pulmón 125

ÁNGEL LUIS SÁNCHEZ IGLESIAS, ANA BOUCHÉ BABILONI, CARLOS FERRER ALBIACH

Servicio de Oncología Radioterápica. Consorcio Hospitalario Provincial. Castellón

Tomoterapia en cáncer de pulmón 131

ROSA MORERA LÓPEZ

Unidad de Tomoterapia. Departamento de Oncología Radioterápica.

Grupo IMO. Clínica La Milagrosa. Madrid

Papel de la PET-TC con 18F-FDG en la evaluación y el seguimiento de pacientes con cáncer de pulmón tratados con radioquimioterapia 139

B. CABALLERO PEREA, M. J. RUIZ PÉREZ DE VILLAR, C. DE LA FUENTE ALONSO,

A. VICEDO GONZÁLEZ*, L. MIRALLES OLIVAR, M. CORONADO POGGIO**, A. MAÑAS RUEDA

Servicio de Oncología Radioterápica. * Servicio de Radiofísica.

** Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Prólogo

La ocasión que me brindan de prologar este manual o guía de Cáncer de pulmón, coordinado por el Dr. Francesc Casas, ha supuesto para mí una doble satisfacción. Por un lado, como presidente de la SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica), ser consciente de la vitalidad y madurez de nuestra especialidad, a través de sus grupos de trabajo -de los cuales el Grupo Oncológico para el Estudio del Cáncer de Pulmón (GOECP/SEOR) es un aventajado representante- y, por otro lado, el poder seguir de cerca y escribir unas líneas acerca de este magnífico manual, coordinado por nuestro compañero. Esto lo convierte en una obra de referencia en nuestra especialidad, de especial interés para los jóvenes especialistas y residentes, como bien afirma en su excelente introducción el profesor Jeremic -y que os invito a no dejar de leer-, al que sabemos le une una buena relación de amistad con el Dr. Casas y con el Grupo de Cáncer de Pulmón.

Desde la Junta Directiva de la Sociedad, debemos y queremos apoyar estas iniciativas, para las que contamos con la inestimable ayuda de la industria farmacéutica, por lo que agrademos a los laboratorios AMGEN, división Oncología, y GSK, división Oncología, su apoyo, así como la magnífica labor editorial de EdikaMed. La calidad de estas actividades formativas nos sitúa en un lugar de excelencia en la oncología española y nos proyecta tanto en nuestras fronteras como con nuestros compañeros latinoamericanos, que nos demandan vínculos de colaboración y de for-

mación, brindándoles la oportunidad de aprender en su propia lengua materna.

La guía, estructurada en 6 partes, está desarrollada exhaustivamente y con un enfoque multidisciplinar; al intervenir expertos de otras disciplinas, como la cirugía torácica, la oncología médica o el diagnóstico por la imagen, así como los compañeros de radiofísica, con los que trabajamos día a día.

Con sus más de 60 autores de todo el territorio nacional, el libro refleja la actividad hospitalaria de todo el país. Aborda, en su primera parte, los aspectos de la biología molecular y genética de estos tumores, seguidos por la actualización en los métodos de estadificación, donde -según comenta el Dr. Jeremic- la disponibilidad de nuevas técnicas (p. ej., la PET-TC) es imprescindible en la fase de diagnóstico y en la de tratamiento y evaluación posterior -como concluye el último capítulo del libro-, y constituye un reto desde nuestra Sociedad el demandar a nuestras autoridades la amplia disponibilidad de esta tecnología. Cierra esta parte el magnífico capítulo sobre el difícil y cambiante tema de los factores pronósticos, escrito por el propio Dr. Casas.

En la segunda parte se analizan las bases generales del tratamiento del cáncer de pulmón, incluyendo el tratamiento quirúrgico, los aspectos radio-biológicos, de especial importancia en un tumor situado en una estructura anatómica rodeada de importantes órganos críticos, en los que la ventaja del uso del fraccionamiento alterado debe

basarse en sólidos conocimientos radiobiológicos. Estas bases del tratamiento radioquimioterápico han sido la clave en el aumento de la supervivencia logrado en los últimos años. Por otro lado, estos capítulos se completan con el enfoque riguroso de la actualización en los aspectos técnicos de planificación y definición de volúmenes en este tumor, diferenciando entre cáncer microcítico y no microcítico de pulmón, dado su diferente comportamiento biológico.

La parte III del manual realiza el estudio por-menorizado del cáncer de pulmón no microcítico, centrándose en el tratamiento radical de este cáncer, apartado de gran complejidad dados los grandes cambios experimentados en los últimos años, el papel de la radioquimioterapia pre-operatoria y el cuestionamiento del papel de la radioterapia posoperatoria –a la luz de las nuevas técnicas, con menor toxicidad, que reivindican nuevamente su replanteamiento en los tumores pN2–. La última parte se dedica a cuestionar el valor de la ICP. No podía faltar un capítulo específico de quimioterapia en el estadio IV, aunque sería interesante haber incluido un capítulo sobre radioterapia paliativa.

El cáncer de pulmón microcítico se estudia en la parte IV, analizando el importante avance en el cambio de fraccionamiento y la secuencia de administración del tratamiento concomitante, así como el papel de la ICP, que han supuesto una transformación cualitativa importante en esta patología.

La parte V se centra en el importante desarrollo de la prevención y el tratamiento de las toxicidades ligadas a los nuevos esquemas terapéuticos más agresivos, en aras de conseguir un mayor control local y sistémico, así como más confortabilidad, que tanta importancia tiene hoy día como terapia de soporte para aumentar la calidad de vida de estos pacientes.

Los avances terapéuticos, experimentados en nuestra especialidad, aplicados a esta patología, se analizan en la parte VI, última de este manual, aportando un punto de esperanza acerca de las posibilidades de aumento del control local en este mortífero tumor, tanto en el tratamiento radical como en el tratamiento de la oligometástasis. Tal y como comenta el profesor Jeremic, es una obligación ética, como Sociedad Científica, el abogar por la extensión de la disponibilidad amplia de esta tecnología en nuestros servicios, redundando así en mayores posibilidades de control tumoral. Se cierra el libro con un análisis del papel de la PET-TC en la valoración de respuesta y seguimiento de este tumor.

Sólo resta agradecer al Grupo de Trabajo de Cáncer de Pulmón el esfuerzo realizado al presentar esta magnífica guía que, sin duda, será un referente y base de próximas ediciones.

ISMAEL HERRUZO CABRERA
PRESIDENTE DE LA SEOR

Introducción

Lung cancer is the most common cancer in the world, representing 12.4% of all new cancers. Recent decades witnessed a number of improvements in our understanding of the biology of tumours. We have also become more successful in the diagnosis of these cancers and new technological applications such as PET-CT promise to further improve it. Finally, novel treatment approaches made these tumours seemingly more curable. Unfortunately, improvements in treatment outcome are very slow to come to daily clinical practice worldwide. While one can easily identify major obstacles such as lack of equipment, especially in limited resource setting of developing countries, this should not be a major problem within the developed world. There, implementation of evidence-based oncology is a priority. It is also an imperative for the teaching purpose for generations of younger colleagues which should successfully continue our current efforts. Only that way we would succeed in implementation of what is the best approach at one point of the time by extracting diverse information and compress them into a decision-making process that should ultimately lead to expected treatment outcome. It is, therefore, that education becomes the major goal in solving the overall problem of cancer care.

Spanish radiation oncology group has recently formed Lung Cancer Committee Group which is composed of radiation oncologists actively engaged in a clinical treatment and research of

these tumours. One of the major activities of the group is a continuous effort to provide excellence in the diagnosis and treatment by using various opportunities to address it through educational events. One such event was held in Barcelona in March 2007 and the Hospital Clinic, organized by Francesc Casas and Nuria Viñolas, from the Clinic, where one full day was dedicated to various presentations on the most important aspects in the diagnosis and treatment of lung cancer. As a consequence, we have here a sequel of that meeting in a form of a publication summarizing it.

In particular, this effort is composed of a number of different, yet important aspects of lung cancer diagnosis and treatment. *Molecular biology* section deals with carcinogenesis, various issues of epigenetics, and provided detailed listing of the most commonly implicated protooncogenes/oncogenes in the lung cancer. In addition, various proteomic and genomic aspects, including potential for its clinical application were discussed as well as this section provides in-depth insight into an EGFR over-expression and mutation. *Staging* section provides comprehensive and detailed information about initial diagnostic approach, exploration of the functional status of cancer patient, discusses various aspects of operability and respectability, as well as it provides details of current staging (TNM) system, including types of staging, list various invasive and non-invasive methods, including pathological staging. Finally, it provides a consideration of an actu-

al sequence of proposed staging procedures. *Clinical radiobiology* section introduces basic theoretical and modelling aspects such as alpha/beta ratios, LQ model and current 3D aspects such as DVHs. It also goes in-depth with various normal thoracic organs at risk providing TD5/5 and 50/5 as well as it discusses various NTCP for the same intra-thoracic organs (lung, oesophagus, heart, spinal cord). It also provides basic considerations of altered fractionated regimens, such as hyperfractionation, accelerated fractionation or hypofractionation. It also adds on sub-lethal damage repair as an important underlying principle, while it gives insight into reirradiation issues of lung and spinal cord. *Basic considerations of a combination of radiotherapy in chemotherapy in lung cancer* starts with theoretical considerations with four possible exploitable mechanisms of combination. Chemotherapy agents grouping according to the prevailing mechanism of action on different cellular levels is provided and each drug is discussed in details regarding the mechanism of action. In addition to classic chemotherapy agents, inhibitors of EGFR are also discussed giving modern aspects of treatment approach its place. *General aspects of surgery in lung cancer* brings various aspects of the use of surgery in the diagnosis, including such efforts as EUS. Surgical results are provided by stage of the disease. Impact of the extent of the disease on the choice and extent of surgical procedure is discussed with emphasis on prerequisites for successful surgery regarding preoperative lung physiology. However, to provide more insight into a combined modality approach, the following part includes also *Preoperative radiochemotherapy in nonsmall cell lung cancer*. It focuses on superior ulcus tumours and discusses it from the standpoint of both preoperative radiotherapy and preoperative chemotherapy, both given alone, as well as it summarizes combined preoperative radiochemotherapy followed by a surgical resection. This part brings data coming from various phase II and III studies worldwide including both treatment outcome and toxicity of combined modality approaches. Further on, a text on *Radical radiochemotherapy* provides a chrono-

logical order of appearance of non-surgical combined modality approach, especially focusing on optimal timing of administration of these two treatment modalities. It also brings the place and the role of concurrent radiochemotherapy in early stage NSCLC as well as it analyses cost-effectiveness of this treatment approach. *Chemotherapy of stage IV nonsmall cell lung cancer* addresses the issue of the advantage of chemotherapy over the best supportive care. It also analyses the difference in outcome and toxicity of second generation drugs versus the third generation drugs, from both standpoint of survival and toxicity. It also addresses the issue of the second line chemotherapy in this setting. *Early concurrent radiochemotherapy and prophylactic cranial irradiation in limited stage small cell lung cancer* identifies this treatment option as the standard in the year 2007, although its slow implementation is noted worldwide. While it chronologically lists achievements with this treatment option, it also concentrates on important issues in this setting such as timing of administration of the two treatment modalities, their sequencing, radiotherapy dose fractionation, radiotherapy volumes to treat the disease as well as PCI issues. *Definition of the treatment volume in nonsmall cell lung cancer* summarizes state of the art of the definition of GTV and CTV of both primary and nodal disease, discuss pros and cons regarding elective nodal irradiation as well as it addresses the issue of tumour motion through ITV of the primary tumour and lymph nodes. It is an important contribution to standardization needed for better understanding and practicing the process of systematic use of widely adopted ICRU criteria. *Definition of treatment volumes in small cell lung cancer* adds to the ongoing controversy by examining this issue from both clinical/radiological standpoint and most recent data coming from PET studies. This section also puts these issues into a context of other aspects of treatment in LD SCLC which were also taken into account regarding optimal treatment volume in this disease, such as fractionation or total radiotherapy dose. Section on *PET-CT in evaluation and follow-up of lung cancer patients*

introduces criteria of validation of the use of PET-CT in the detection of lung cancer; including a differential diagnosis versus non-malignant diseases. It then expands with discussions on evaluation of the response to surgical and neoadjuvant treatments, while also brings aspects of early monitoring of the response to treatment including radiotherapy and chemotherapy. It wraps up the section with evaluation of the patient regarding the long-term prognosis and specifies its role in recurrent disease. *Tomotherapy of lung cancer* section is written to provide current state of the art of the use of this novel technology which represents one of the most intriguing aspects of the use of radiation therapy nowadays. It not only provides detailed description of the technique, but also succeeds to importantly identify the standpoint of its current basic clinical applications as well as it identifies its promising role among various hypofractionated stereotactic approaches. *Treatment of extensive disease small cell lung cancer* elegantly summarizes all important aspects of chemotherapy being a standard treatment in this disease over the years. While it thoroughly identifies advantages and disadvantages of various chemotherapy approaches in this setting, including novel drugs being used in this setting, it also discusses the place and the role of thoracic radiation therapy and prophylactic cranial irradiation in patients responding to initial chemotherapy owing to recent clinical trials providing the data on its effectiveness in this patient population. In *Prognostic fac-*

tors in lung cancer section, authors embark on summarizing these factors in both nonsmall cell lung cancer and small cell lung cancer; as identification of these factors represent an important step in better understanding the nature of the disease and influence of these on treatment outcome, while also enabling better interpretation and design of clinical trials. Among NSCLC, they groups and discuss them as biological, anatomic, histological and pathological as well as serological. In SCLC, similar approach is done. In addition to these, tumour-related prognosticators, authors also embark on patient-related factors, such as various clinical, biological, physiological and biochemical.

This publication represents an important start for the Spanish Radiation Oncology Lung Cancer Group. It is not only so because it follows an important meeting held in Barcelona, but it also set up the stage for similar activities/publications. It is ultimately directed towards improving our understanding of diagnosis and treatment of lung cancer as much as it serves the purpose of continuous education of generations of younger colleagues which would hopefully help improve diagnostic and therapeutic strategies in this disease.

PROF. BRANISLAV JEREMIC, MD, PhD
APPLIED RADIATION BIOLOGY
AND RADIOTHERAPY SECTION
INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY
VIENNA

Parte I

Aspectos básicos

Biología molecular y genética en el cáncer de pulmón

ANTONIO GÓMEZ CAAMAÑO, LUIS LEÓN MATEOS*, PAULA PELETEIRO HIGUERO,
ANA CARBALLO CASTRO, RAFAEL LÓPEZ LÓPEZ*

Servicio de Oncología Radioterápica. * Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Introducción

En la última década se ha invertido una ingente cantidad de investigación y de dinero con el objetivo de comprender las bases moleculares de la carcinogénesis. El progreso ha sido lento, probablemente debido a la complejidad de la célula tumoral, pero la espera ha valido la pena, de manera que ya se dispone de una abundante bibliografía que permite avanzar desde la biología hasta el objetivo de mejorar el cuidado del paciente oncológico. La filosofía que hay detrás de todo ese esfuerzo científico y económico queda reflejada en una adaptación personal de una frase del profesor Henry S. Kaplan: «Si quieres curar el cáncer de pulmón debes pensar como una célula del cáncer de pulmón». Dicho con otras palabras, la biología molecular es la guía que ayuda a conocer el pensamiento de la neoplasia con el objetivo de conseguir una estrategia de tratamiento global, es decir, válida para todos los estadios de la enfermedad y para cada uno de los pacientes con cáncer de pulmón. Diferentes estudios moleculares han puesto de manifiesto la existencia de anomalías genéticas que pueden ser utilizadas como plataformas de optimización del tratamiento. Uno de los objetivos básicos es la identificación tanto de marcadores pronósticos (predicción del resul-

tado independientemente del tratamiento) como de marcadores predictivos (predicción del resultado en función del tratamiento), lo que permite realizar una adecuada selección de pacientes. Por otro lado, el descubrimiento de las vías de carcinogénesis facilitará el desarrollo de nuevos agentes contra determinadas dianas terapéuticas.

Carcinogénesis

El cáncer de pulmón es una enfermedad heterogénea que se origina y desarrolla por medio de una serie de cambios morfológicos que van desde el epitelio bronquial normal hasta el cáncer metastásico. La adquisición progresiva de un fenotipo maligno es el resultado de la acumulación de alteraciones en el ADN celular; que promueven su división de forma incontrolada dando lugar a una proliferación clonal de poblaciones celulares anormales. La carcinogénesis es, por tanto, un proceso que se desarrolla en múltiples etapas y que implica episodios genéticos (mutaciones, aberraciones cromosómicas, amplificación, pérdida de heterocigosidad) y epigenéticos (metilaciones), que resultan en la expresión anormal de cientos o miles de genes, lo que se traduce a su vez en proteínas funcionalmente anormales (fig. 1).

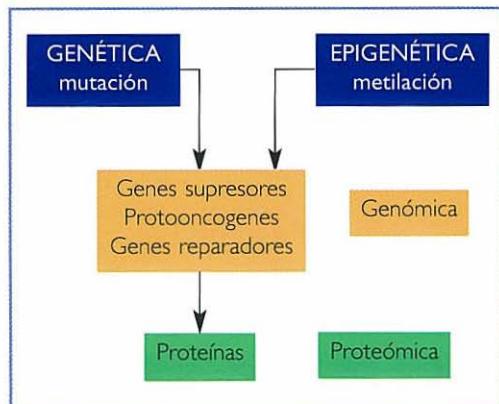


FIGURA 1. Proteínas funcionalmente anormales.

	Genes supresores	Protoncogenes
Carácter	Recesivo	Dominante
Función	Represión (regulador negativo)	División (regulador positivo)
Alteración	Pérdida de función	Ganancia de función (activación permanente)
Tipos	<i>p53, p16, RB, PTEN</i>	<i>EGFR, K-ras, MYC</i>
		Oncogenes

FIGURA 2. Alteración de genes en una célula tumoral.

Básicamente, existen dos tipos de genes implicados en la carcinogénesis: los protooncogenes y los genes supresores de tumores. Los primeros regulan la capacidad de división celular y codifican proteínas efectoras positivas. Su alteración determina una activación permanente de éstos, dando lugar a los oncogenes propiamente dichos. Por el contrario, los genes supresores reprimen la división celular y su alteración determina una pérdida de función. Tanto los protooncogenes como los genes supresores desempeñan una función crítica en las vías de señalización celular, de manera que el funcionamiento correcto de la célula exige que estos genes se encuentren en perfecta sincronía. El origen y desarrollo de una célula tumoral requiere por tanto una alteración en ambos tipos de genes (fig. 2).

Los protooncogenes/oncogenes clásicamente implicados en el cáncer de pulmón son el C-erbB1, K-ras y MYC, mientras que, entre los genes supresores de tumores, destacan el *p53*, *p16*, *RB* y *PTEN* (1):

- C-erbB1. Codifica el receptor del factor de crecimiento (EGFR) y su papel en la carcinogénesis pulmonar será analizado posteriormente.
- K-ras. Codifica una proteína (proteína ras o p21) que funciona transmitiendo señales mitó-

genas desde el exterior al interior celular para determinar la activación de la división celular mediante factores de transcripción. Se activa por mutaciones puntuales, generalmente transversiones G-T en el codón 12. Aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) presentan mutaciones en K-ras, lo que implica mal pronóstico. Suelen predominar en adenocarcinomas y se correlacionan con el consumo de tabaco.

- MYC. Codifica proteínas nucleares que se unen al ADN regulando la transcripción. Se activa por mecanismos de amplificación y se encuentra sobreexpresado en el 10% de CPNM y en el 80% de pacientes con cáncer de pulmón microcítico (CPM), en los que se asocia a mal pronóstico.
- *p53*. Codifica una proteína nuclear que regula la transcripción mediante el bloqueo del ciclo celular en fase G1 con el objetivo de facilitar la reparación del ADN dañado o, en caso de que la lesión sea irreversible, promover la apoptosis. Suelen alterarse por mutaciones missense y se presenta en el 50% de CPNM y en el 80% de CPM.
- *p16* (MTS1). Codifica una proteína que inhibe la acción del complejo ciclina D1-CDK4, lo que impide a su vez la hiperfosforilización

de la proteína del retinoblastoma (RB) y consecuente bloqueo celular en G1. Su alteración se produce por mutación, delección o hipermetilación y se presenta en el 30-70% de CPNM.

- **RB** (gen del retinoblastoma). Codifica una fosfoproteína nuclear que detiene el ciclo celular en la fase G0/G1 regulando el paso a la fase S. Su alteración se produce por mutaciones puntuales o delecciones y se presenta en el 15-20% de CPNM y en el 90% de CPM.
- **PTEN**. Codifica una proteína citoplasmática que desfosforila residuos tirosina y serina/treonina, de manera que su pérdida de expresión determina un aumento de la actividad Akt promoviendo la supervivencia celular.

Estos genes alterados se localizan a lo largo de las diferentes vías bioquímicas que intervienen en fenómenos de diferenciación, proliferación, senescencia, apoptosis, angiogénesis, adhesión y motilidad. Desde el punto de vista de la carcinogénesis se distinguen tres grandes vías:

- Vías de señalización celular: Proteínaquinasas, que conducen señales desde la membrana plasmática al núcleo (EGFR, PLC/PKC, PI3K/Akt/mTor, RAS/MEK/MAPK).
- Vías de supervivencia. Proteínas derivadas de genes supresores tumorales que suelen detener el ciclo celular o promover la apoptosis (proteína RB, p53, p16).
- Vías de reparación. Complejos enzimáticos activados en respuesta a la lesión del ADN (sistema NER).

Sistema NER

El sistema NER, o sistema de reparación por escisión de nucleótidos, es el principal mecanismo de protección frente al desarrollo del cáncer de pulmón y tiene un papel clave en la reparación de las lesiones de ADN inducidas por el cisplatino y la luz ultravioleta. El cisplatino interacciona con el ADN determinando la for-

mación de entrecruzamientos intracadena (aductos) que desencadenan una serie de fenómenos intracelulares que resultan en la muerte celular. Este sistema de reparación implica la actividad coordinada de más de 20 enzimas, que remueven el segmento de ADN dañado y lo restauran por replicación de la cadena complementaria intacta. El sistema NER se divide en dos subgrupos, conocidos como GGR (*global genomic repair*), que repara lesiones de ADN en todo el genoma, y el TCR (*transcription coupled repair*), que repara lesiones en áreas de ADN implicadas en la transcripción. Los genes más importantes del sistema son el ERCC1, una endonucleasa que rompe la cadena de ADN desde la posición 5', el XPD, una helicasa que forma parte del complejo TFIIH y actúa abriendo un segmento de ADN alrededor de la lesión y el RRM1, una ribonucleótido reductasa que proporciona precursores para la síntesis de ADN y participa en el metabolismo de la gemcitabina. De manera esquemática, tras la formación de aductos de cisplatino se produce el reconocimiento de la lesión (complejo XPC-HR23B) y la demarcación y verificación de ésta (complejo TFIIH). Esto va seguido de la incisión dual y escisión del segmento dañado (ERCC1-XPF), y posterior síntesis de ADN (RRM1) y unión de éste al resto de la cadena (ADN ligasa 1), completándose de esa manera el proceso de reparación (2).

Si bien los mecanismos de resistencia a los citotóxicos son complejos, parece claro que la capacidad de reparación del ADN puede desempeñar un papel básico en el desarrollo de dicha resistencia, así como en la tolerancia de los tejidos normales al cisplatino. Una reparación inadecuada del ADN del tejido neoplásico puede provocar una acumulación de daño genómico, aumentando la actividad antitumoral. Por el contrario, una reparación anómala del ADN en tejido sano puede implicar elevada toxicidad.

Epigenética

Los incidentes epigenéticos son alteraciones de la expresión génica que tienen lugar duran-

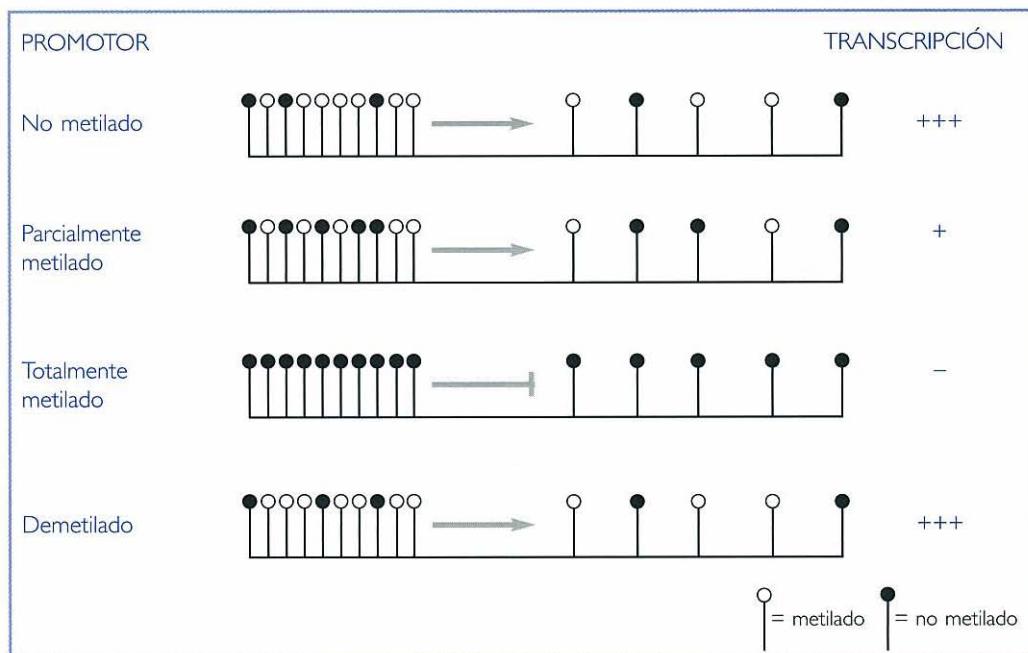


FIGURA 3. Metilación de la región promotora de un gen.

te el desarrollo celular, sin que se produzcan cambios en la secuencia génica. La metilación del ADN es una de las alteraciones epigenéticas más frecuentes en el genoma humano y consiste en la modificación química que resulta de la unión del grupo metilo (CH_3) con el carbono 5 del anillo de citosina en el dinucleótido CpG. La metilación de la región promotora de un gen generalmente se correlaciona con el silenciamiento de éste, y es un mecanismo común de inactivación de genes supresores de tumores como el *p53*, *p-16* y *RB* (fig. 3). Los genes metilados pueden ser analizados en tejido tumoral, sangre, esputo y lavado bronquial y, en la actualidad, están siendo evaluados como biomarcadores de diagnóstico precoz, evaluación de riesgo de cáncer de pulmón, estratificación de riesgo de recurrencia tras cirugía y seguimiento.

informáticos sofisticados, ha proporcionado una oportunidad única en la búsqueda de soluciones dentro de la llamada medicina personalizada. El desarrollo de la técnica de microarrays, que permite el análisis simultáneo de la expresión de múltiples genes, ha determinado la posibilidad de leer la firma molecular del cáncer en un determinado individuo. Estos perfiles de expresión de genes presentan múltiples aplicaciones dentro de la práctica clínica, entre las que destacan:

- Identificación de individuos con riesgo de desarrollar cáncer de pulmón mediante la epidemiología genética (predisposición hereditaria) y la detección precoz de cambios moleculares en lesiones premalignas, lo cual a su vez abriría el camino de la quimioprevencción selectiva.
- Identificación de pacientes de mal pronóstico o con enfermedad oculta (tipificación molecular tumoral).
- Diseño de tratamientos personalizados en función de los datos aportados por la farmacogenética y la farmacogenómica.

Genómica y aplicaciones clínicas

La tecnología genómica de alto rendimiento basada en microarrays, asociada a programas bio-

Una utilidad especialmente evidente de la genómica es el descubrimiento de firmas genéticas relacionadas con el pronóstico de los pacientes. Chen et al. estudiaron los perfiles de expresión de genes en tejido tumoral de 125 pacientes con cáncer de pulmón operados y, posteriormente, evaluaron la asociación entre el nivel de expresión y la supervivencia (3). Mediante técnicas de microarray y RT-PCR seleccionaron 5 genes (*DUSPG/MMD/STAT1/ERRB3/LCK*) de modo que la firma genética determinada por éstos resultaba un marcador predictivo independiente de supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes con firma genética de bajo riesgo tienen una supervivencia general mayor que los de alto riesgo (40 meses frente a 20 meses; $p < 0,001$). Potti et al. desarrollaron también un test genético predictivo (*lung metagene model*) a partir de las muestras de 89 pacientes operados con cáncer de pulmón (4). Dicho test predice el riesgo de recurrencia con una precisión del 72-78%, siendo especialmente útil en pacientes con estadio IA. Por último, otros investigadores han definido diferentes subgrupos pronósticos en pacientes intervenidos en función de la expresión coordinada de ERCC1 y RRM1 (5) y de los valores de ARNm BRCA1 (6).

Otra utilidad de la genómica es la determinación de marcadores de respuesta al tratamiento. El IALT BIO es un estudio que apoya la utilidad del ERCC1 como marcador de sensibilidad al cisplatino (7). Está basado en un análisis inmunohistoquímico para obtener la expresión del ERCC1 en tumores de pulmón resecados de pacientes incluidos en un estudio fase III aleatorio que demuestra un beneficio en la supervivencia para la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino frente a observación. En pacientes ERCC1 negativos, la supervivencia es significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con cisplatino (56 frente a 42 meses de mediana de supervivencia; $p < 0,006$). Por el contrario, en pacientes ERCC1 positivos no hay diferencias en la supervivencia entre el grupo control y el grupo de la quimio-

terapia adyuvante (55 frente a 50 meses de mediana de supervivencia; $p = 0,29$).

EL Grupo Español de Cáncer de Pulmón ha publicado el primer estudio aleatorio de quimioterapia guiada por valores de expresión proteica del ERCC1 en pacientes con CPCNP avanzado (8). El GILT (Genotypic International Lung Trial) consta de un grupo control de cisplatino/docetaxel y un grupo experimental (genotípico) en el que los pacientes reciben cisplatino/docetaxel (bajos niveles ERCC1) o docetaxel/gemcitabina (altos niveles de ERCC1). Los pacientes del grupo experimental con bajos niveles de ERCC1 presentan mejores respuestas al tratamiento que los otros grupos de pacientes ($p = 0,02$), si bien no se detectaron en este estudio diferencias de supervivencia entre los dos grupos de tratamiento.

Otros potenciales biomarcadores de químicosensibilidad son el RRM1, cuyos bajos valores de expresión se asocian a respuesta a gemcitabina (9) y la beta-tubulina clase III, cuyos altos valores se asocian a resistencia a taxanos (10).

Por último, el grupo de Potti, en la Universidad de Duke, está desarrollando un nuevo modelo para la selección del mejor esquema de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón (11). En primer lugar, estudiaron la sensibilidad de líneas celulares a cisplatino, taxanos y pemetrexed. Estos resultados se correlacionaban con perfiles de expresión génica mediante estudio de ADN-arrays, seleccionando un grupo de genes cuya expresión determinaba la sensibilidad a cisplatino y pemetrexed. Estos perfiles se validaron posteriormente en 32 líneas celulares de cáncer de pulmón y mama y en muestras de 59 pacientes tratados previamente con cisplatino. La exactitud de este test de predicción de la respuesta al cisplatino basado en el perfil de expresión génica, contrastado con la respuesta clínica, fue del 83%. Demostraron, además, una relación inversa entre la posibilidad de respuesta a pemetrexed y cisplatino. Este estudio abre la posibilidad de utilizar factores de predicción genéticos de respuesta a cisplatino y pemetrexed y seleccionar el esquema de quimioterapia más efectivo en pacientes con cáncer de pulmón.

EGFR: sobrexpresión y mutación

El EGFR se ha revelado como un importante marcador y una potencial diana en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), si bien existen todavía múltiples dudas sobre su utilización en la toma de decisiones clínicas en la práctica diaria.

El EGFR es una glucoproteína transmembrana compuesta por una porción extracelular con un extremo aminoterminal, una hélice transmembrana hidrófoba y una porción intracelular con un extremo carbonoterminal en donde se localiza la actividad tirosinquinasa. La unión del ligando a la porción extracelular determina la homo o la heterodimerización del receptor, la activación de la tirosinquinasa y la fosforilización de tirosinas que sirven de unión para diferentes proteínas transportadoras de señales citoplasmáticas (12). Si bien se considera la sobreexpresión como el principal mecanismo de aumento de señalización del EGFR, esta vía también puede ser activada por aumento de la concentración de ligandos, disminución en el recambio de receptores, heterodimerización entre el EGFR y otros receptores de la familia ERB o presencia de mutaciones en el receptor (fig. 4).

En el año 2004 se publicaron dos trabajos sobre la identificación de mutaciones en el dominio tirosinquinasa del EGFR en pacientes con CPCNP con respuesta al gefitinib (13, 14). Estas mutaciones presentan unas características determinadas:

- Predominan en pacientes de raza asiática, sexo femenino, no fumadores y con histología de adenocarcinoma.
- Se trata de mutaciones somáticas, lo que sugiere un efecto oncogénico dominante.
- No alteran la dependencia del ligando para la señalización del EGFR.
- Disminuyen la activación de la vía proliferativa y aumentan la señalización de la vía antiaapoptótica (Akt).
- Aumentan la susceptibilidad a los inhibidores de la tirosinquinasa (TKI).

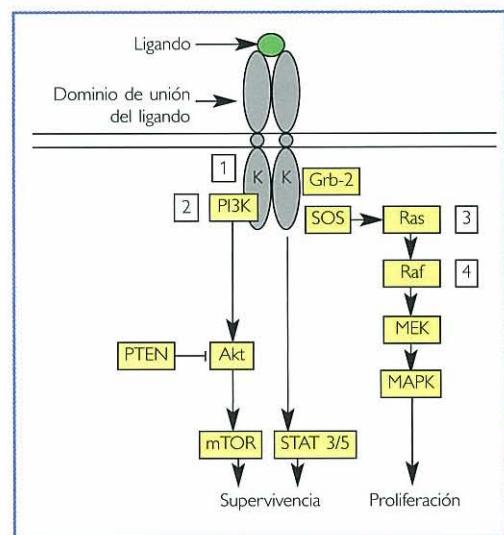


FIGURA 4. Representación de la vía del EGFR. En cáncer de pulmón no microcítico se han encontrado mutaciones en EGFR [1], PIK3CA [2], K-ras [3] y RAF [4].

Las mutaciones más frecuentes son la delección en fase en el exón 19, mutaciones puntuales en el exón 21 (generalmente la sustitución de leucina por arginina en el codón 858) y las mutaciones en los exones 18 y 20. La relación entre la presencia de mutaciones y respuesta clínica ha sido consistentemente confirmada. Sin embargo, hay también dos hechos incontestables: pacientes con mutaciones que no responden a inhibidores del EGFR y paciente sin mutaciones que sí responden. De los resultados del estudio BR.21 (15), un ensayo aleatorio de erlotinib frente a placebo en pacientes previamente tratados con CPCNP avanzado, se desprende que las mutaciones del EGFR son predictivas de respuesta pero no de un efecto diferencial sobre la supervivencia, de manera que potencialmente pueden beneficiarse del tratamiento tanto los portadores de la mutación como los no portadores (*wild type*). Sin embargo, tanto la expresión proteica como un alto número de copias del EGFR sí se asocian a un aumento de la supervivencia con erlotinib. Por otro lado los resultados de los estu-

dios TRIBUTE (16) e INTAC (17), los cuales evalúan la adición de erlotinib o gefitinib a quimioterapia en CPCNP avanzado, indican que las mutaciones tienen un valor pronóstico independientemente del tratamiento recibido. En conjunto, todas estas observaciones sugieren que el procedimiento para evaluar el EGFR (número de copias por FISH, expresión proteica por inmunohistoquímica, secuenciación génica de la mutación) debe ser optimizado. Otro inconveniente a la hora de la determinación del EGFR en pacientes con enfermedad avanzada es la escasez de tejido tumoral disponible para analizar. Dicho problema podría solventarse con la posibilidad de realizar dicha determinación en suero. Recientemente, en ASCO 2007, investigadores del GECP presentaron un trabajo que demuestra que el análisis de la mutación de EGFR en suero es una alternativa en ausencia de tejido tumoral con una sensibilidad del 69,4% (18).

Por otro lado, se deberían desarrollar nuevos marcadores adicionales para una correcta selección de pacientes. Parece que la sobreexpresión del HER2 podría añadir valor predictivo a la expresión de EGFR en relación con la respuesta a los TKI. La mutación del EGFR parece ser excluyente con la mutación en k-ras, una mutación presente en el 20-30% de los casos de CPCNP; es más, la presencia de dicha mutación se asocia a falta de respuesta al tratamiento con TKI (16). Un problema añadido es el desarrollo de resistencia a los TKI en pacientes con mutación del EGFR. Entre los posibles mecanismos implicados se han descrito la amplificación del MET y la mutación T790M.

Por último, cabe señalar que el racional para investigar la relación del EGFR con la radiosensibilidad está basado en las siguientes observaciones:

- Existe una correlación positiva entre la expresión del EGFR y la resistencia a la radiación.
- Los fenómenos de supervivencia y repoblación celular durante un tratamiento radioterápico están influenciados por la activación del EGFR por la radiación ionizante.

- La inhibición de la señalización del EGFR se asocia con un aumento de la radiosensibilidad.

Estudios preclínicos han demostrado que líneas celulares de cáncer de pulmón portadoras de mutaciones EGFR presentan un fenotipo radiosensible asociado a fenómenos de reparación incompleta del ADN e inducción de apoptosis (19).

Proteómica

La proteómica consiste en el análisis de la expresión de proteínas en tejidos, sangre u otros líquidos corporales. Independientemente del considerable progreso en el análisis del perfil de expresión de genes, hay todavía algunas limitaciones en el uso de la genómica. Por una parte, las proteínas y no los ácidos nucleicos representan el resultado funcional de la célula, de manera que la expresión de ARN generalmente no se correlaciona exactamente con la expresión proteica. Por otra, el análisis genómico no puede detectar cambios postranslacionales como el procesamiento proteolítico, la fosforilización o la glucosilación, que pueden alterar la actividad proteica.

En cáncer de pulmón, la proteómica ha demostrado su utilidad en múltiples aplicaciones, incluyendo la diferenciación de tejido pulmonar sano de tejido pulmonar tumoral, la de tumor primario de la metástasis, la de tipos histológicos clásicos, la identificación de diferentes subtipos de adenocarcinoma y la estratificación pronóstica (20).

Conclusiones

La complejidad de la señalización intracelular sugiere que los tratamientos antineoplásicos deben dirigirse contra múltiples dianas terapéuticas (tabla 1). Con el estudio de la biología molecular tumoral se intentan desarrollar tratamientos más específicos, que consigan mayor

TABLA 1. Dianas terapéuticas en el cáncer del pulmón

Diana	Función	Comentarios	Fármacos relacionados	Citas
EGFR	Proliferación, diferenciación, transcripción y apoptosis	Mutaciones EGFR relacionadas con respuesta a TKI	TKI	13, 14, 21
		Mutaciones EGFR son factor pronóstico positivo		16
		Mutaciones EGFR relacionadas con radiosensibilidad		19
ERCCI	Reparación de ADN	Aumento de expresión: factor pronóstico positivo en pacientes sin QT adyuvante	Niveles bajos: beneficio con platino	7
		Baja expresión de ERCCI y respuesta a QT neoadyuvante, pero no a QT/RT neoadyuvante	Niveles altos: no beneficio con platino	22
RRM1	Invasión tumoral y metástasis	Aumento de expresión: mejor SLP y SG, en pacientes con cirugía estadios I	Niveles altos: menor respuesta a gemcitabina	5, 9
K-ras	Angiogénesis, invasión y metástasis	Mutación K-ras relacionada con mal pronóstico?	Mutación de K-ras: posible resistencia a TKI	23
	Resistencia a apoptosis	Mutaciones K-ras y EGFR son mutuamente excluyentes		16
BRCA-1	Reparación de ADN	Aumento de expresión: peor supervivencia en pacientes estadios I-III intervenidos	Niveles bajos: mayor respuesta a cisplatino	6
		Aumento de expresión: radiorresistencia	Niveles altos: mayor respuesta a paclitaxel	27
VEGF	Factor proangiogénico	En estudio relación de VEGF, VEGFR, ICAM y respuesta a tratamiento Valores bajos de ICAM: ¿mejor supervivencia?	Bevacizumab	24
PTEN	Supervivencia, migración y señalización celular	Aumento de PTEN: mayor supervivencia en pacientes con mutación de EGFR y tratamiento con TKI	TKI	25
		No relación entre PTEN y supervivencia en pacientes con estadio I intervenidos, sin tratamiento adyuvante		
p-Akt	Supervivencia, proliferación y crecimiento celular	Resultados contradictorios. Relación de expresión elevada de p-Akt con mejor respuesta a tratamiento, control de enfermedad y SLP	TKI	26

actividad con menor toxicidad asociada. Así, en estudios todavía preliminares, se están describiendo diversos marcadores de respuesta a

fármacos (cisplatino, taxanos, gemcitabina) que pueden incluirse en el diseño de ensayos clínicos, para intentar conocer si la quimioterapia

individualizada impacta en el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón.

Previamente a la aplicación de modo rutinario de la genómica y proteómica en la práctica clínica y en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, se requiere la estandarización en la metodología, validación en estudios de gran tamaño, demostración de su utilidad en ensayos clínicos aleatorios y elaboración de guías para el desarrollo y publicación de estudios.

Además de los avances farmacológicos, es necesaria la integración de la radioterapia dentro del campo de la genómica y proteómica. La tendencia actual a la simplificación en el diseño de estudios de radioquimioterapia deber ser reconsiderada, ya que ciertos principios de resistencia y sensibilidad a quimioterápicos pueden ser aplicados a la radioterapia. Por otro lado, se necesita optimizar los tratamientos en términos de radiogenómica y radiogenética, con el objetivo de establecer los principios básicos de la radioterapia y radioquimioterapia individualizada en cáncer de pulmón.

Bibliografía

1. Salgia R. Molecular markers in NSCLC. Up to date 2007.
2. Gossage L, Madhusudan S. Current status of excision repair cross complementing-group 1 (ERCC 1) in cancer. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:565-77.
3. Chen HY, et al. A five-gene signature and clinical outcome in NSCLC. *N Engl J Med.* 2007;356:11-20.
4. Potti A, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage NSCLC. *N Engl J Med.* 2006;355:570-80.
5. Zheng Z, et al. ADN synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;356: 800-8.
6. Rosell R, et al. A prognostic model based on BRCA1 mRNA expression: a new determinant of outcome in early NSCLC. *Eur J Cancer.* 2007;43(4):358.
7. Olaussen K, et al. ADN repair by ERCC1 in NSCLC and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;35:983-91.
8. Cobo M, et al. Customizing cisplatin-based chemotherapy on quantitative excision repair-cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in NSCLC. *J Clin Oncol.* 2007.
9. Rosell R, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin treated NSCLC patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10: 1318-25.
10. Seve P, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with NSCLC receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther.* 2005;4: 2001-7.
11. Hsu D, et al. Pharmacogenomic strategies provide a rational approach to the treatment of cisplatin-resistant patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4350-7.
12. Sharma S, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Rev Cancer.* 2007;7: 169-81.
13. Lynch, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129-39.
14. Páez, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-500.
15. Tsao MS, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353: 133-44.
16. Eberhard, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with NSCLC treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:5900-9.
17. Bell, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in NSCLC: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:8081-92.
18. Moran T, et al. High correspondence between EGFR mutations in tissue and in circulating ADN form NSCLC patients with poor performance status. ASCO. 2007. Abs 7505.
19. Das A, et al. Non-small cell lung cancers with kinase domain mutations in the epidermal growth factor receptor are sensitive to ionizing radiation. *Cancer Res.* 2006;66:9601-8.
20. Yanagisawa K, et al. Proteomic patterns of tumour subsets in NSCLC. *Lancet.* 2003;362:433-9.
21. Sequist, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonist in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:587-95.
22. Fujii T, et al. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer (en prensa).*
23. Suzuki M, et al. Exclusive mutation in epidermal growth factor receptor gene, HER-2, and KRAs, and synchronous methylation of nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2006;106(10):2200-7.

24. Dowlati A, et al. Prospective correlative assessment of biomarkers in E4599 randomized phase I/II trial of carboplatin and paclitaxel \pm bevacizumab in advanced NSCLC. *J Clin Oncol.* 2006;24:18S; A7027.
25. Endoh H, et al. PTEN and PIK3CA expression is associated with prolonged survival after gefitinib treatment in EGFR-mutated lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2006;1:629-34.
26. Cappuzzo F, et al. AKT phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1133-41.
27. Rosell R, et al. Comunicación personal. ECCO 14, Barcelona, 23-27 Septiembre 2007.

Radiobiología clínica en el cáncer de pulmón

J. A. GONZÁLEZ FERREIRA, S. VELÁZQUEZ MIRANDA*, J. L. MUÑOZ GARCÍA, A. WALS ZURITA**

Servicio de Oncología Radioterápica. H. U. Infanta Cristina. Badajoz

* Departamento de Radiofísica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

** Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla

Introducción

El desarrollo de la planificación tridimensional en radioterapia ha permitido la disponibilidad de abundante información dosimétrica, útil para la predicción de toxicidad esperada en los órganos de riesgo irradiados, de una manera mucho más completa y sutil que en décadas anteriores, cuando esta posibilidad de predicción se basaba, sobre todo, en la dosis prescrita (total y por fracción) y, de forma mucho más burda, en los volúmenes incluidos en los campos de tratamiento. Esta información se puede resumir en dos grandes grupos (1):

- Modelos físicos: son valores referentes a estructuras anatómicas que surgen de la mera consideración de la deposición de energía en ellos, por ejemplo, dosis media (Dm) o volumen de tejido que recibe más de una dosis \times (V_x).
- Radiobiológicos: aquí se considera el comportamiento tisular bajo las radiaciones. A su vez, dentro de éstos podemos considerar de manera general tres grupos según el tipo de radiobiología (RB):
 - RB de punto. Los parámetros pertenecen a modelos de RB como el lineal-cuadrático, aplicados a pequeñas zonas de gran trascendencia dentro de los volúmenes

de tejidos sanos considerados —p. ej., el estudio de una sección medular en una irradiación de un tratamiento de cabeza y cuello—. Usa parámetros como el lineal de la curva dosis-respuesta (α), el cuadrático de la curva dosis-respuesta (β), la pendiente normalizada de la curva dosis-respuesta (γ), factor de reparación incompleta (h), el tiempo medio de duplicación tumoral (T_D), etc.

— RB de volumen. Utiliza modelos RB sobre los histogramas dosis-volumen (HDV) para extraer valores útiles en la formulación de funciones de probabilidad, como la de control tumoral (TCP), la de complicaciones del tejido sano (NTCP) o como la de control tumoral sin complicaciones (UTCP). Algunos de sus parámetros más comunes son la n del efecto volumen y la m como pendiente de la curva dosis-respuesta en el modelo de Lyman, TD5, TD50.

— RB 3D. Los modelos RB son representados aquí por curvas de isoefecto, y se tiene un seguimiento localizado de cada unidad funcional. El HDV no posee ninguna información de donde se encuentra la dosis depositada; así, como muestra, no conoce si una dosis determinada se encuentra concentrada en un área o

dispersa en pequeñas zonas. Por esto, su única manera de pesar las dosis es a través del volumen. La RB 3D es capaz de relacionar, de pesar, la dosis de una unidad funcional con información de su estado fisiológico.

Todo este volumen de información ha permitido acrecentar considerablemente los conceptos radiobiológicos aplicados a radioterapia (RT) clínica en las últimas dos décadas, lo cual ha ampliado el conocimiento sobre tolerancia de órganos de riesgo a la RT, facilitado el desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento más eficaces y expandido las posibilidades de reirradiación en tumores recidivantes/persistentes. El objetivo del presente capítulo es presentar de una manera resumida y útil para el lector las principales nociones en RB clínica aplicables al cáncer de pulmón (CP) de que se disponen en la actualidad.

Órganos de riesgo en CP

En los siguientes apartados se expondrán los principales parámetros radiobiológicos utilizados en la determinación de toxicidades de los órganos de riesgo torácicos, a excepción del NTCP, utilizado con frecuencia cada vez mayor, al que se dedica un apartado propio.

Pulmón

La mayoría de los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) tienen una función pulmonar comprometida, antes incluso de recibir radioterapia, debido a enfermedades pulmonares preexistentes (comorbilidades). Esto se deberá tener en cuenta a la hora de valorar el daño al tejido pulmonar «sano» que le queda al paciente (2).

Diversos agentes quimioterápicos, como la ciclofosfamida, bleomicina y adriamicina, han mostrado en animales una potenciación del daño pulmonar radioinducido. Esto ocurre en general cuando la administración es concomitante.

Esta interacción no se observó cuando el intervalo entre quimioterapia y radioterapia era mayor de 28 días (3).

Los principales parámetros actualmente utilizados para la valoración del daño pulmonar radioinducido son:

- Los parámetros clásicos de Emami et al. (4) para dosis homogéneas:
 - DT 5/5 (dosis que produce una probabilidad de complicaciones del 5% en 5 años): 45 Gy (1/3), 30 Gy (2/3) y 17,5 Gy (3/3).
 - DT 50/5 (dosis que produce una probabilidad de complicaciones del 50% en 5 años): 65 Gy (1/3), 40 Gy (2/3) y 24,5 Gy (3/3).
- V20: < 35-37%, especialmente si RT-QT (5). Como recomendación:
 - < 30% si RT exclusiva.
 - < 25% RT-QT concomitantes (6).
- Dm: < 15-20 Gy (7).

Esófago

La literatura disponible sobre aspectos radiobiológicos del esófago en CP irradiado es diversa y muy heterogénea, lo que complica hacer recomendaciones prácticas al respecto. En los últimos 15 años se han utilizado especialmente los parámetros aportados por Emami et al. (4):

- DT 5/5: 60 Gy (1/3), 58 Gy (2/3) y 55 Gy (3/3).
- DT 50/5: 72 Gy (1/3), 70 Gy (2/3) y 68 Gy (3/3).

Entre los parámetros recomendados en la literatura citamos como más destacados (8-10):

- Dosis máxima < 58 Gy.
- Dosis media < 34 Gy.
- V50 y S50 (superficie que recibe 50 Gy) < 30% (30 frente a 7% de toxicidad tardía si se supera o no este umbral).
- L50 (longitud que recibe 50 Gy) < 3,5 cm. (30 frente a 4% de toxicidad tardía si se supe-

- ra o no se supera, respectivamente, esta longitud).
- Toxicidad esofágica ≥ 1 del 5% si V50-V70 entre 0-30%; del 10% si V50 < 60% y del 25% si V70 entre 31-64%.

Corazón

Es escasa la literatura disponible sobre aspectos radiobiológicos del corazón en CP irradiado, lo cual tiene dos motivos principales: por un lado la escasa supervivencia media de estos pacientes determina que la mayoría no vivan lo suficiente para desarrollar toxicidades tardías; por otro lado, en los que sí sobreviven, un deterioro de su función cardiaca suele achacarse a patología cardiaca previa o a progresión tumoral. La mayor parte de los estudios comunicados se han hecho en pacientes con tumores mamarios o linfomas, con frecuencia largos supervivientes. Como en el esófago, esto dificulta establecer recomendaciones prácticas en pacientes con neoplasias pulmonares y, del mismo modo, suele recurrirse a Emami et al. (4) para establecer dosis de tolerancia (dado lo comentado antes, su utilidad en tumores pulmonares es probablemente adecuada e igual de probablemente inadecuada para tumores de mama y linfomas por su mayor riesgo de toxicidades tardías) (1):

- DT 5/5: 60 Gy (1/3), 45 Gy (2/3) y 40 Gy (3/3).
- DT 50/5: 70 Gy (1/3), 55 Gy (2/3) y 50 Gy (3/3).

A modo de referencia, se han comunicado los siguientes parámetros volumétricos (8):

- Tumores de mama: 5% en exceso de riesgo de muerte a los 15 años si la dosis media es de 30 Gy, V33 < 60%, V38 < 33% o V42 < 20%.
- Linfomas: exceso de riesgo de mortalidad a 15 años del 7,9 frente a 4,7% si V38 > 35% frente a < 35%. Igualmente, dosis al mediastino < 30 Gy no parecen incrementar el riesgo de toxicidad cardiaca tardía (1).

Médula espinal

La tolerancia de la médula espinal depende mucho del tamaño de la dosis por fracción. Asimismo, no hay prácticamente efecto volumen. Al ser un órgano modelizado como flexible (o en serie), es fundamental tener en cuenta la longitud irradiada y la dosis máxima recibida en algún punto de esa longitud. De nuevo, los parámetros clásicos de Emami et al. siguen teniendo vigencia:

- DT 5/5: 50 Gy (5 cm), 50 Gy (10 cm) y 47 Gy (20 cm).
- DT 50/5: 70 Gy (5 cm) y 70 Gy (10 cm).

En general, se consideran seguras las dosis clínicas habituales de 45-50 Gy (riesgo de daño < 5%), dosis que serían bajas siendo más realistas y se ha considerado como más probable TD5/5 alrededor de 60 Gy y TD50/5 68-73 Gy, lo cual implica que en pacientes curables, el control tumoral no debe verse comprometido por limitar la dosis medular a 45 Gy, siendo aceptable la dosis de 50 Gy, incluso mayor si el fraccionamiento es inferior a 2 Gy (10).

Quedaría por dilucidar si se debe considerar la dosis física administrada o la dosis biológica equivalente (DBE). No es lo mismo decir que la dosis máxima es de 47,5 Gy (física), por ejemplo, que la dosis es de la suma de la primera fase del tratamiento (dosis 44 Gy, dosis máxima en médula 103%) más Boost (dosis 22 Gy, dosis máxima en médula 58%).

NTCP

En las siguientes tablas se presentarán los parámetros necesarios para que el lector interesado pueda empezar a manejar el NTCP como método de calcular potenciales toxicidades de los órganos de riesgo torácicos, pulmón (tabla 1), esófago (tabla 2), médula (tabla 3) y corazón (tabla 4) —algunos parámetros no se mencionan por falta de datos fiables en la literatura—. En ellas se indican los cocientes α/β apropiados para dichos órganos.

TABLA 1. Pulmón (7, 11)

End point	α	α/β	k (Gy/día)	h	n	m	TD5	TD50	SF2
Neumonitis G2	0,003	3,5	0	2	1	0,3	17,5	30,8	

El valor de α/β se puede considerar entre 2-4,8 (12). TD5 y TD50 en Gy.

TABLA 2. Esófago (9)

End point	α	α/β	k (Gy/día)	h	N	m	TD5	TD50	SF2
Esofagitis G3-4					0,06	0,11		68	

En la literatura revisada no se aportan cifras para este órgano, si bien para otras mucosas de origen digestivo (intestino) se comunican valores entre 3,1-5,0 para las toxicidades tardías (12) (es razonable pensar que la mucosa esofágica debe tener un comportamiento similar). TD5 y TD50 en Gy.

TABLA 3. Médula (11)

End point	α	α/β	k (Gy/día)	h	n	m	TD5	TD50	SF2
Mielitis	0,031	2-4		6	0,05	0,175	50	66,5	0,5

El valor de α/β medular es, en cierto modo, controvertido: en trabajos más antiguos se dan cifras de hasta 4, pero autores más recientes parecen coincidir en un valor alrededor de 2 para la médula torácica (1, 13). TD5 y TD50 en Gy.

TABLA 4. Corazón (1, 11)

End point	α	α/β	k (Gy/día)	h	n	m	TD5	TD50	SF2
Pericarditis	0,058	2-2,5	0	6	0,636	0,13	40	50,6	0,5

TD5 y TD50 en Gy.

En las tablas 1 a 4, k : factor de regeneración tisular y h : factor de reparación incompleta (horas). Si se expresa la relación dosis-respuesta por medio de la formulación de Lyman, se suele representar por m a la pendiente de la función, y n describe el efecto volumen. Cuando se resuelve esta formulación con el modelo logístico, la pendiente se suele representar por κ , que se relaciona con m usando la aproximación $\kappa \approx 1,6/m$. SF2 = fracción de supervivencia a 2 Gy.

la posibilidad de incrementar tanto el control tumoral locorregional como la supervivencia. Así, se han diseñado diversas estrategias que pretenden, en primer lugar, incrementar la dosis tumoral efectiva, manteniendo unas dosis similares en tejidos sanos o, al menos, un incremento en estas últimas de menor proporción que el conseguido en el tumor. Las bases biológicas que los sustentan se describen a continuación (14).

Hiperfraccionamiento

Es el empleo de dosis por fracción bajas, varias veces al día y separadas varias horas entre sí, incrementándose la dosis total administrada y con un tiempo total de tratamiento estándar (habitualmente, dosis 1,2-1,5 Gy/2 veces/día, con 4-6 horas de separación, dosis $> 69,6$ Gy en 6-

Conceptos radiobiológicos en fraccionamientos alterados

El desarrollo de fraccionamientos alterados nace con la finalidad de mejorar la ratio terapéutica y

7 semanas). Lo que se pretende aquí es explotar el diferente isoefecto de la dosis por fracción entre el tumor (menor) y el tejido normal (mayor), lo cual parece deberse a una distinta capacidad entre ambos tipos de células para recuperarse, entre fracciones, del daño subletal que provoca la radiación. Es decir, una dosis por fracción dada provoca, proporcionalmente, mayor daño al tejido sano que al tumoral. La dosis total debe aumentar; pues, para compensar la pérdida de isoefecto subsiguiente en el tumor, ya que, inversamente a lo mencionado, la dosis total tiene un efecto proporcionalmente mayor en el tejido tumoral que en el sano. Debe aclararse que por tejido sano nos referimos a aquél de «respuesta lenta» (TSRL) (bajo turnover celular) y, por tanto, a la toxicidad tardía. El tejido sano de «respuesta rápida» (alto turnover celular) tiene un comportamiento similar a la célula tumoral, por lo que la toxicidad aguda también se incrementa, aunque habitualmente en menor proporción.

Fraccionamiento acelerado

Consiste en la aplicación de dosis por fracción estándar varias veces al día y separadas algunas horas entre sí, manteniendo la dosis total administrada y disminuyendo el tiempo total de tratamiento (dosis 1,8-2,0 Gy, 2 veces/día, con 4-6 horas de separación, 60-70 Gy, en < 3-4 semanas). La estrategia es evitar la reposición tumoral durante la radioterapia, la cual parece acelerarse tras la semana 4 de tratamiento y puede suponer una pérdida de dosis efectiva de 0,4-0,6 Gy/día. Es de esperar que aumente la toxicidad aguda, mientras que la tardía (si la reparación del daño subletal es completa) debería mantenerse invariable respecto al tratamiento convencional.

Hiperfraccionamiento acelerado

Es un régimen híbrido de los dos anteriores, siendo lo más habitual el empleo de dosis por fracción bajas, varias veces al día y separadas varias horas entre sí, reduciéndose la dosis total

administrada y disminuyendo el tiempo total de tratamiento (dosis \leq 1,6 Gy, 2 veces/día, con 4-6 horas de separación, < 60-70 Gy, en < 3-4 semanas). La toxicidad aguda es de esperar que aumente, y, al disminuir la dosis por fracción, la toxicidad tardía esperada debe reducirse, aunque en la práctica clínica esta reducción ha resultado menor de la esperada y, a veces, incluso mayor. Los motivos de este fenómeno parecen relacionarse directamente con el tiempo de reparación del daño subletal de algunos TSRL (véase más adelante).

Hipofraccionamiento

Es el empleo de dosis por fracción altas, 1 vez al día, con menor dosis total y tiempo total de tratamiento (dosis $>$ 3 Gy, < 50-60 Gy, en < 3-4 semanas). Como ya se ha explicado, a mayor dosis por fracción, mayor es el efecto proporcional en TSRL respecto al de respuesta rápida, lo que supone un acortamiento de la ratio terapéutica. Por este motivo, el hipofraccionamiento es más comúnmente empleado en tratamientos paliativos, donde la toxicidad tardía tiene una importancia menor. Hay dos situaciones en las cuales pueden resultar útiles esquemas de hipofraccionamiento en tratamientos radicales: a) tratamiento muy precisos (estereotaxia) sobre pequeños volúmenes: en la actualidad hay un gran número de trabajos publicados de fase I/II con este esquema en tumores pulmonares tempranos, con resultados muy prometedores, y b) en tumores para los que se supone tiene un coeficiente α/β bajo, similar al del TSRL, como melanomas, liposarcomas y, tal vez, de próstata.

Reparación del daño subletal

La reparación completa o incompleta del daño subletal entre fracciones tiene una importancia capital en esquemas donde se administra más de 1 dosis al día. La situación ideal supondría una reparación incompleta de la célula tumoral (mayor control tumoral) y completa de las células sanas (menor toxicidad aguda

y tardía). El tiempo medio de reparación del daño subletal en muchos tumores y tejidos sanos está entre 0,5 y 2 horas, por lo que se supone que tras 6 horas (separación entre fracciones más comúnmente empleada), todo el daño reparable ya ha sido reparado. Sin embargo, algunas evidencias (tumores de cabeza y cuello) sugieren que determinados TSRL tienen tiempos de reparación muy superiores (4-5 horas), por lo que 6 horas pueden resultar insuficientes y determinar un incremento no esperado de la toxicidad tardía. En cáncer de pulmón los resultados son más contradictorios, aunque estudios recientes (15) muestran un incremento de las supervivencias global y libre de enfermedad en no microcíticos y un beneficio marginal en la supervivencia libre de enfermedad en los microcíticos (especialmente si se utiliza quimiorradioterapia «tardía», esto es, tras 2-3 ciclos previos de QT), cuando se emplean intervalos entre fracciones ≤ 5 horas, con escasa influencia en la toxicidad aguda (aumento de esofagitis, quizás).

Reirradiación en CP

Dentro de las posibilidades de reirradiación en CP se deben considerar dos posibilidades fundamentales, la reirradiación torácica en sí (recidiva del primario, progresión, segundo primario, etc.) y la de la médula (SD de compresión medular sobre médula previamente irradiada, recidiva/progresión de la propia compresión, etc.).

Como consejos generales, mencionaríamos en toda reirradiación: a) reirradiar como última opción siempre que sea posible; b) periodo entre ambas RT > 6 meses, y c) ser más cautos (aún si hay presentes signos de toxicidad tardía (13).

Reirradiación torácica

Okamoto et al. (16) comunicaron la reirradiación torácica de 34 pacientes, 18 con intención radical y 16 paliativa. La media de tiempo

entre las dos irradiaciones fue de 23 meses (5-87) y la de la dosis de la primera RT de 60 Gy (30-80 Gy). En la reirradiación se administró una media de 50 Gy (10-70 Gy), 1,8-3 Gy/día, siendo la media de dosis acumulada de 110 Gy (56,5-150). A pesar de esto, no hubo ningún caso de neumonitis o esofagitis fatal ni se describió ningún caso de mielitis. Esto apuntaría a que los tejidos sanos implicados tienen una capacidad de recuperación a la RT probablemente mayor a lo que se ha creído durante años. Desgraciadamente, no hay disponibles parámetros radiobiológicos apropiados que permitan precisar de antemano la posibilidad de toxicidad tardía acumulada, por lo que, como se comentó antes, prima el sentido común.

Reirradiación medular

La médula presenta una considerable capacidad de recuperación del daño radioinducido, capacidad que parece linealmente proporcional tanto a la dosis (total y por fracción) recibida como al tiempo transcurrido desde ésta. Así, se estima que, tras 2 años de recibir una dosis de 45 Gy, se habría recuperado al menos el 50% del daño radioinducido. El efecto añadido por la quimioterapia mielotóxica de uso común en CP no es bien conocida, aunque sí parece que su importancia es mayor cuando se ha administrado de manera concomitante a la RT y, de todos modos, no tendría gran trascendencia clínica si la dosis de RT no sobrepasa esos 45 Gy (10).

Nieder et al. (13) han comunicado recientemente los resultados de 38 pacientes reirradiados en la medula. Considerando un α/β de 2 Gy, un tiempo mínimo entre ambos cursos de RT de, al menos, 6 meses y una DBE de la primera RT ≤ 98 Gy₂, sería DBE acumuladas seguras (ninguna mielopatía) si ≤ 120 Gy₂ y bajas (incidencia $\leq 3\%$) si ≤ 135 Gy₂. En pacientes potencialmente curables, tras ser debidamente informados y aceptar el riesgo, se podrían plantear con una seguridad razonable DBE acumuladas en el rango de 130-150 Gy₂.

Bibliografía

1. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, et al. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):108-20.
2. Seppenwoolde Y, Lebesque JV. Partial irradiation of the lung. *Semin Radiat Oncol.* 2001;11(3):247-58.
3. Von der Maase H, Overgaard J, Vaeth M. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. *Radiother Oncol.* 1986;5(3): 245-57.
4. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109-22.
5. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):323-9.
6. Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):110-5.
7. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):724-35.
8. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):131-40.
9. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters of acute oesophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):995-1002.
10. Werner-Wasik M, Yu X, Marks LB, et al. Normal-tissue toxicities of thoracic radiation therapy: oesophagus, lung and spinal cord as organs at risk. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2004;18:131-60.
11. Burman C, Kucher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):123-35.
12. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. En: Gordon Steel G. *Basic clinical radiobiology.* 3.^a ed. Hodder Arnold; 2002. p. 120-33.
13. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, et al. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1446-9.
14. Baumann M, Saunders MI, Joiner MC. Modified fractionation. En: Gordon Steel G. *Basic clinical radiobiology.* 3.^a ed. Hodder Arnold; 2002. p. 147-57.
15. Jeremic B, Milicic B. Influence of interfraction interval on local tumour control in patients with limited-disease small-cell lung cancer treated with radio-chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(2): 426-32.
16. Okamoto Y, Murakami M, Yoden E, et al. Reirradiation for locally recurrent lung cancer previously treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):390-6.

Otra bibliografía recomendada

- Stewart FA. Re-treatment tolerance of normal tissues. En: Gordon Steel G. *Basic clinical radiobiology.* 2.^a ed. Hodder Arnold; 1997. p. 204-11.
- Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):672-82.
- Martel MK, Sahidak WM, Ten Haken RK, et al. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):155-61.
- Tucker SL, Liu HH, Wang S. Dose-volume modelling of the risk of postoperative pulmonary complications among oesophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):754-61.

Estadificación del cáncer de pulmón

M.^a JESÚS RUIZ PÉREZ DE VILLAR, BEGOÑA CABALLERO PEREA, LARA MIRALLES OLIVAR,
CRISTINA DE LA FUENTE ALONSO, BELÉN BELINCHÓN OLMEDA, ANA MAÑAS RUEDA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

La estadificación es uno de los pilares fundamentales en los que se basa la decisión terapéutica. Permite agrupar todas las posibilidades de presentación de la enfermedad y diseminación, con un tratamiento y pronóstico semejantes. Además, supone la utilización de un lenguaje común entre los distintos especialistas implicados en el cuidado del paciente.

Diagnóstico inicial

El diagnóstico inicial de la enfermedad precede a la estadificación. El cáncer de pulmón (CP) puede presentarse como un hallazgo casual en radiografía o tomografía computarizada (TC) de tórax, o bien con síntomas específicos.

El diagnóstico inicial habitual se realiza mediante historia clínica detallada, exploración física, analítica (hemograma, bioquímica, marcadores tumorales —los más frecuentes: CEA y enolasa neuroespecífica—), radiografía de tórax, fibrobroncoscopia —con biopsia si procede—, TC torácico-abdominal superior y, si la localización del tumor primitivo es accesible, punción aspiración con aguja fina (PAAF) transparietal con control de TC.

El objetivo de esta etapa es conocer el estado general del paciente, la valoración funcional (1) (escala de Karnofsky/escala ECOG), las enfermedades asociadas y el tipo histológico del tumor

(fundamentalmente diferenciar entre CP microcítico y no microcítico).

La radiografía de tórax aporta información sobre la localización tumoral, el tamaño, la primera aproximación sobre la afectación mediastínica y la existencia de derrame pleural. Sus ventajas son la sencillez de realización, el bajo coste y su fácil disponibilidad.

La fibrobroncoscopia (FBC) es la técnica invasiva diagnóstica más utilizada. Puede contribuir al diagnóstico histológico (a través de la obtención de muestras de lesiones endobronquiales visibles y de lesiones periféricas bajo control fluoroscópico) y a la estadificación de la enfermedad (mediante la PAAF transtraqueal o transbronquial de adenopatías mediastínicas sospechosas, especialmente en las de localización subcarírica).

La FBC permite la toma de biopsia, cepillado y aspirado bronquial, con una rentabilidad diagnóstica del 95% en lesiones de localización central y del 60% en las lesiones periféricas. Su especificidad para diferenciar entre CP microcítico (CPM) y no microcítico (CPNM) es muy elevada (2).

La citología de esputo se realiza en la actualidad en pacientes que rechazan la FBC o la PAAF transparietal y en los que presentan mal estado funcional. Requiere un citólogo con experiencia para reducir el número de falsos positivos (3). El rendimiento diagnóstico puede llegar al 85%. Depende del número de muestras (se aconsejan 3 de la expectoración matinal),

del tamaño y de la localización tumoral. Su sensibilidad es del 69% y su especificidad del 96%.

La TC es el estudio radiológico más frecuente. Corrige y complementa los hallazgos de la radiografía de tórax.

En relación con la clasificación anatómica de la enfermedad (TNM), la «T» da información más precisa sobre la localización, el tamaño tumoral, las relaciones anatómicas con estructuras próximas y la posible existencia de otros nódulos pulmonares. Además, detecta tumores con baja actividad metabólica no evaluables con PET-TC, como son los carcinoides y los tumores bronquioalveolares.

Acerca del «N», la TC sirve de guía para efectuar biopsias selectivas de ganglios sospechosos (ya sea por punción transtraqueal o mediante control ecográfico transbronquial/transesofágico). La afectación mediastínica visualizada por TC, asociada a mediastinoscopia, aumenta la exactitud diagnóstica en los cN2 hasta el 89% (frente al 70% sin TC). Además, la generación de TC helicoidal aporta mayor rentabilidad diagnóstica, ya que el valor predictivo negativo para cN2-N3 es del 93% (4). Sin embargo, la TC por sí sola no es definitiva para valorar el mediastino, porque el 40% de los ganglios son benignos, aun con criterios radiológicos de malignidad (5). Tiene una sensibilidad del 60-83% y una especificidad del 77-82%.

Si aún no se dispone del diagnóstico histológico, el siguiente paso es la realización de la PAAF transparietal con control de TC. Se realiza fundamentalmente en lesiones de localización periférica, sobre todo si la FBC no proporcionó el diagnóstico. La sensibilidad para el diagnóstico de malignidad es del 95-100%.

En ocasiones, las muestras citológicas sólo obtienen material necrótico, siendo necesaria la extracción de mayor cantidad de tejido mediante biopsia con aguja (Tru-cut), ya sea por medio de FBC o transtorácica.

Valoración del estado funcional

La importancia de la valoración funcional está relacionada con la capacidad del paciente

para tolerar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Además, numerosos trabajos han mostrado su buena correlación con la supervivencia. La valoración funcional se determina en función del grado de actividad física que es capaz de desarrollar el enfermo, según una escala. Las escalas más conocidas son la de Karnofsky y la ECOG (1).

La escala de Karnofsky establece 10 grados de actividad:

Grado	Actividad
10	Sin signos de enfermedad
9	Signos menores de enfermedad
8	Actividad normal, pero con dificultad
7	Satisface sus necesidades. Sin trabajo activo
6	Necesita ayuda ocasional
5	Necesita ayuda importante y asistencia médica
4	Incapaz, precisa ayuda y asistencia especiales
3	Se aconseja la hospitalización
2	Gravemente enfermo
1	Situación irreversible

La escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) resume los grados de actividad en 5:

Grado	Actividad
0	Actividad normal
1	Con síntomas, pero ambulatorio
2	En cama menos del 50% del tiempo
3	En cama más del 50% del tiempo
4	En cama permanentemente

Cada grupo de trabajo selecciona la que considera más adecuada, lo importante es emplear un lenguaje común que facilite la comunicación y la transmisión de la información clínica.

Operabilidad y resecabilidad

La cirugía es el tratamiento curativo que se plantea en primer lugar y por ello es necesario

conocer si el paciente es operable y la enfermedad es resecable (6).

La operabilidad es la capacidad que presenta el paciente para tolerar la cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni de secuela invalidante. Para determinar la operabilidad deben realizarse anamnesis y exploración física dirigidas, junto con las pruebas complementarias siguientes: bioquímica específica (que descarte causas controlables que pueden repercutir en el estado general, como hipercalcemia, hiponatremia, infecciones asociadas o síndromes paraneoplásicos), espirometría, test de difusión pulmonar, gasometría arterial y ECG.

La resecabilidad es la cualidad que expresa la posibilidad de que el tejido tumoral pueda ser extirpado en su totalidad y con la obtención de un beneficio pronóstico demostrado o muy probable. Se establece mediante la evaluación clínica del enfermo y la realización de TC/RM torácica (especialmente en tumores de lóbulos superiores), gammagrafía ósea, RM craneal y PET-TC.

Estadificación (TNM)

El sistema de estadificación empleado es el TNM de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) en su 6.^a edición de 2002. Está prevista su actualización en el año 2009 e incluye el análisis de una base de datos (que reúne información de más de 100.000 pacientes) en la que participan especialistas españoles; recientemente se han publicado las propuestas de modificación, antes de considerarlas como definitivas (7).

Tipos de estadificación

Los tipos básicos de estadificación que se establecen son:

- *Clínica*, se identifica con el prefijo «c» (cTNM). Es la clasificación pretratamiento. Incluye procedimientos diagnósticos invasivos y no invasivos. Es esencial para seleccionar la terapia más adecuada.

- *Patológica*, se identifica con el prefijo «p». Es la estadificación que se obtiene tras el tratamiento quirúrgico radical. Proporciona datos más precisos que la clasificación clínica para estimar el pronóstico y los resultados de la terapia.
- *Reestadificación* postratamiento inicial multimodal, se identifica con el prefijo «y», cataloga la extensión tumoral justo en el periodo de tiempo en el que se realiza la evaluación.
- *Recurrencia* (prefijo «r»), clasifica el proceso después de un intervalo de tiempo libre de enfermedad.

Entre los métodos de estadificación no invasivos (radiografía de tórax, TC, RM) se encuentra la tomografía por emisión de positrones (PET) y, más recientemente, los sistemas integrados PET-TC que combinan las dos modalidades exploratorias para aportar información anatómica y funcional simultánea.

En la PET, la fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) es captada por las células normales y tumorales, quedando atrapada en el interior celular. Así, refleja la actividad proliferativa (expresada como el ki-67 en los estudios anatopatológicos) y expresa la agresividad biológica celular.

La valoración de las imágenes puede realizarse por métodos cualitativos (visuales) y cuantitativos a través del SUV_{máx} (Standardized Uptake Value). El SUV_{máx} se correlaciona con el grado histológico y estadio de la enfermedad. Un SUV_{máx} > de 2,5 es un factor de predicción de malignidad, aunque tiene solapamiento entre falsos positivos y verdaderos positivos; por ello, se considera un valor más significativo de positividad cuando es mayor de 5,8. Tiene valor pronóstico independiente del TNM y mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar la afectación mediastínica que el TC/RM, aunque no es perfecto. Alcanza una exactitud diagnóstica entre el 80-96%. Cuando se considera positivo, se debe realizar comprobación histológica.

Detecta metástasis no sospechadas en el 10-20% de los casos. Facilita la indicación de terapia de inducción o adyuvante. En definitiva, puede cambiar el estadio y la decisión terapéutica en

el 30-60%, según las diferentes series estudiadas.

Los equipos integrados PET-TC tienen mayores ventajas que la PET porque ofrecen: *a) más exactitud diagnóstica*, del 96% en N2 y del 90% en N1; *b) sensibilidad del 89% y especificidad del 94%*; *c) más sensibilidad para evaluar los ganglios mediastínicos 4R, 5, 7, 10L y 11, y d) si es negativa, puede evitar las mediastinoscopias hasta en el 39% de los casos* (6).

Sin embargo, la PET-TC es controvertida en el estadio clínico I del CPNM, porque, aunque detecta metástasis no sospechadas en el 5 al 29% de los casos (y, por tanto, cambio de la decisión terapéutica), son necesarios más estudios coste-efectividad (9).

En las captaciones a distancia es aconsejable la confirmación histológica o la comprobación con otras técnicas de imagen antes de establecer la categoría «M».

Métodos invasivos y no invasivos

La mediastinoscopia cervical sigue siendo la exploración de referencia para estadificar el mediastino: es una técnica agresiva y tiene una tasa de morbilidad y mortalidad bajas (2 y 0,08%, respectivamente). Las regiones ganglionares accesibles son: paratraqueales (2R, 2L, 4R, 4L), pretraqueales (1, 3) y subcarinales anteriores (7). No son accesibles los ganglios subcarinales posteriores (7), mediastínicos inferiores (8, 9), ventana A-P (5) y mediastino anterior (6) (fig. 1). Posee una sensibilidad promedio del 80-85% y la tasa de falsos negativos es aproximadamente del 10%. La especificidad es del 100% y la tasa de falsos positivos es razonablemente baja.

No hay una recomendación internacional del número de regiones que deben ser exploradas. Idealmente deben ser examinadas (2R, 4R, 7, 4L, 2L) y, por lo menos, obtener 1 ganglio de cada nivel (10). Se considera indicada su realización, independientemente de los hallazgos de las pruebas de imagen, en los pacientes con alta probabilidad de cN2 (T3-4, adenocarcinoma, tumor central o > 7 cm, presencia de sín-

drome constitucional, aumento del CEA sérico) y mayor riesgo quirúrgico (6).

Según la Sociedad Europea de Cirugía Torácica, la mediastinoscopia puede ser omitida en pacientes con estadio I de CPNM y PET negativo. Sin embargo, se recomienda su realización en los tumores centrales, PET positivo hilar (N1), baja captación en el tumor primario y ganglios mediastínicos > 15 mm en TC (11).

En general, se recomienda que los hallazgos mediastínicos positivos en PET o PET-TC sean confirmados histológicamente.

Los métodos que complementan a la mediastinoscopia en la estadificación del mediastino son la aspiración con aguja guiada por endoscopia transesofágica (EUS-FNA) y la guiada por endoscopia transbronquial (EBUS-TBNA) (11, 12); se consideran mínimamente invasivas aunque, por el momento, no están disponibles en todos los centros.

La EUS-FNA tiene acceso a la parte posterior de los niveles ganglionares 4L, 5 y 7 y a la parte inferior de los niveles 8 y 9. Tiene una sensibilidad del 88% y especificidad del 90%. La mayor exactitud diagnóstica se alcanza en pacientes con alta sospecha de afectación N2-N3.

La EBUS-TBNA puede llegar a los niveles 1, 2, 4, 7, 10 y 11. Posee una sensibilidad del 92% y especificidad del 100%, con una exactitud diagnóstica del 98% cuando existe alta sospecha de afectación ganglionar.

Ambos procedimientos proporcionan la confirmación histológica de ganglios sospechosos, pero no deben ser utilizados para excluir la enfermedad mediastínica por su bajo valor predictivo negativo.

Otros métodos quirúrgicos más específicos que pueden ser empleados en casos seleccionados, especialmente para valorar los ganglios subaórticos (5), son la mediastinotomía, la mediastinoscopia cervical extendida y la toracoscopia.

En los casos operables y resecables, la FBC en combinación con los procedimientos endoscópicos —especialmente la EBUS-TBNA—, después de la TC, sirve para decidir la punción de ganglios sospechosos; esta opción puede evitar la mediastinoscopia. En los pacientes que pre-

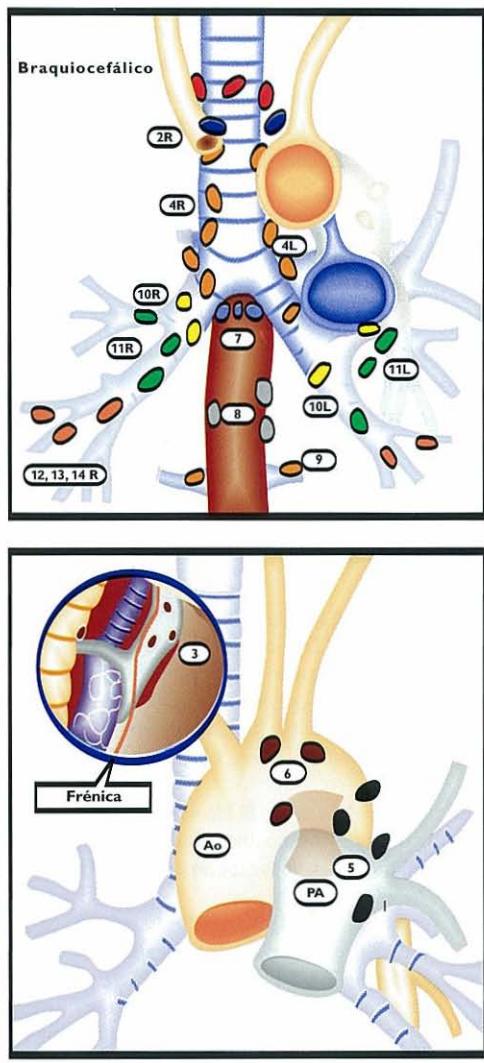


FIGURA 1. Niveles ganglionares en la estadificación del cáncer de pulmón. Modificado de Mountain CF, et al. Regional Lymph node classification for lung cancer. *Chest* 1997; 111:1718-23.

cisan tratamiento neoadyuvante, eludir la mediastinoscopia es útil para reducir el posible efecto fibrogénico mediastínico que puede dificultar la imprescindible reestadificación posinducción (11).

En cuanto a la pauta que se debe seguir en relación con las técnicas expuestas, hay que tener presente que no todas ellas están disponibles en cada centro y que la sistemática puede diferir de unos a otros. Acerca de la disponibilidad

de PET o PET-TC, la Sociedad Europea de Cirugía Torácica ha publicado en 2007 dos propuestas de estadificación del mediastino según se disponga o no de dicha exploración (11).

Respecto a la realización de pruebas complementarias para descartar la existencia de afectación metastásica, se aconseja efectuarlas sólo si hay sospecha clínica, teniendo en cuenta que los órganos que con mayor frecuencia son metas-

Ganglios del mediastino superior

- 1 Mediastino superior
- 2 Paratraqueal superior
- 3 Prevascular y retrotraqueal
- 4 Paratraqueal inferior (incluye ganglios áigos)

Na = un dígito, ipsilateral
Na = un dígito, contralateral

Ganglios aórticos

- 5 Subaórtico (ventana A-P)
- 6 Paraaórtico (aorta ascendente o frénico)

Ganglios del mediastino inferior

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesofágica (baja la carina)
- 9 Ligamento pulmonar

Ganglios N1

- 10 Hiliar
- 11 Interlobular
- 12 Lobular
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

tatizados son las glándulas adrenales, el hígado, el cerebro y el hueso. Además existe mayor incidencia de metástasis cerebrales en los cN2 y en los adenocarcinomas. En general, se aconseja efectuar resonancia cerebral antes de decidir tratamiento radical (con cualquier histología) y en los adenocarcinomas de célula grande. Puede ser positiva hasta en el 10% de los pacientes, aun estando asintomáticos y con exploración neurológica normal (5).

Estadificación patológica

En la estadificación patológica, tras el tratamiento quirúrgico son especialmente importantes destacar el tipo histológico (porque condiciona el tratamiento), el tamaño tumoral (porque determina el estadio), el grado histológico (porque condiciona la agresividad terapéutica), la invasión pleural visceral (porque modifica el estadio) y la invasión vascular (porque modula la agresividad terapéutica) (13).

Los procedimientos de reestadificación tras tratamiento neoadyuvante son controvertidos, porque las técnicas invasivas son más difíciles de realizar y las técnicas de imagen tienen menor exactitud diagnóstica. Como norma se propone reestadiar con los mismos métodos diagnósticos que al inicio y comparar los resultados (11).

En la reestadificación es necesario precisar, por parte del patólogo, el porcentaje estimado de necrosis tumoral, el porcentaje estimado de fibrosis y los efectos de la terapia sobre el parénquima pulmonar.

Secuencia diagnóstica actual

Como resumen de lo expuesto, la propuesta de secuencia diagnóstica actual es la siguiente:

- Historia clínica detallada, exploración física y valoración funcional.
- Analítica.
- Radiografía de tórax.

- TC torácico-abdominal superior y, si la localización del tumor primitivo es accesible, PAAF transparietal con control de TC.
- Fibrobroncoscopia + EBUS-TBNA.
- Espirometría, test de difusión pulmonar, gasometría arterial y ECG.
- PET-TC.
- RM craneal (si se plantea tratamiento radical).
- Otras pruebas de confirmación ante hallazgos no esperados o nuevos síntomas.

Además, pueden consultarse las diversas guías internacionales —que se actualizan anualmente—, entre ellas la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (14).

Bibliografía

1. Alonso A, González Barón M. Medidas de capacidad funcional. En: González Barón M, editor: Valoración clínica en el paciente con cáncer. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1-16.
2. Grondin SC, Liptay MJ. Current concepts in the staging of non-small cell lung cancer. *Surg Oncol*. 2002;11: 181-90.
3. Burnett RA, Swanson BJ, Howatson SR, et al. Observer variability in histopathological reporting of malignant bronchial biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1994; 47(8):711-3.
4. Pozo Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Sánchez Nistal MA, et al. Accuracy of helical computed tomography and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8348-56.
5. Silvestri GA, Tanone LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: The guidelines. *Chest*. 2003;123:S147-56.
6. Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital 12 de Octubre. Actualización de marzo de 2007. <http://www.mbbeneumologia.org/pautaCB>.
7. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (7th) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(7):593-602.
8. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, et al. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in

- patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:417-23.
9. Buscombe J, O'Rourke E. Is 18f FDG PET-CT cost effective in lung cancer? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(4):471-6.
10. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, et al. Invasive staging of lung cancer: The guidelines. *Chest.* 2003;123:S167-75.
11. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:1-8.
12. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2006;130:710-8.
13. Marchevsky AM. Problems in pathologic staging of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:292-302.
14. NCCN Practices Guidelines in Oncology-version 1. 2007 non-small cell lung cancer and small-cell lung cancer. National Comprehensive Cancer Network.

Factores pronósticos en el cáncer de pulmón

FRANCESC CASAS, NÚRIA VIÑOLAS*, MAURICIO VARGAS,
ENRIC CÁRCERENY*, IZASKUN VALDUVIECO

Departamento de Oncología Radioterápica.

* Departamento de Oncología Médica. Hospital Clínic (ICMHO). Barcelona

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tumores en los cuales los tratamientos disponibles son sólo marginalmente efectivos. Por ello, la valoración adecuada de posibles factores pronósticos puede ayudar a individualizar dichos tratamientos. La extensión anatómica de la enfermedad (TNM), el estado general del paciente (*performance status* y la escala de Karnofsky), la pérdida de peso y otras variables de menor importancia pueden ser útiles para conseguir una valoración pronóstica adecuada (1). Actualmente, los factores pronósticos en el CP se pueden dividir en los relacionados con el tumor y los relacionados con el paciente. Se está valorando el posible factor pronóstico del tratamiento administrado.

Factores pronósticos relacionados con el tumor en el cáncer de pulmón de células no pequeñas

Factores moleculares

La evidencia existente se relaciona con los estudios realizados en pacientes operados con estadios IIIA/IIIB. La mutación del gen supresor *p53* se considera un factor de pobre supervivencia en paciente con carcinoma pulmonar de células

no pequeñas (CPCNP) avanzado. Tres revisiones sistemáticas han confirmado su valor pronóstico (2). En un metaanálisis, se revisaron 43 artículos y en los estudios con valores elevados de la proteína y mutación genética, las diferencias en supervivencia a los 5 años fueron del -9,1% ($p = 0,009$) y -22,0% ($p = 0,0026$), respectivamente. No obstante, el efecto pronóstico negativo de *p53* no fue significativo en los casos con histología de carcinoma escamoso, aunque sí en los adenocarcinomas, pero sin poder modificar la estrategia terapéutica.

La activación del gen *K-ras* por mutación (frecuente en el adenocarcinoma) también puede disminuir la supervivencia. La mutación del codón 12 del *K-ras* fue un factor pronóstico negativo de supervivencia en 12 de 19 pacientes de un estudio, en comparación con solo 16 de 50 pacientes que no presentaban esa mutación ($p = 0,002$) (3).

En relación con la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), algunos estudios han señalado su asociación a peor supervivencia (4), mientras otros han mostrado resultados contradictorios (5).

Acerca del protooncogén *HER-2/neu*, diversos estudios han demostrado que valores elevados de esta proteína se asocian a peor supervivencia, especialmente en los adenocarcinomas (6).

Las anormalidades del ADN, especialmente la aneuploidía, considerada como un reflejo de

alta inestabilidad genotípica, se ha estudiado también como probable factor pronóstico. Un metaanálisis analizó 45 estudios sobre el tema y, de 4.033 casos revisados, 2.626 presentaban dicha aneuploidía y un mayor riesgo de muerte (7). Otros marcadores, como el p21, fragmentos de citoqueratina 19 y p128, se han asociado de forma significativa con el pronóstico en un 80% de los estudios, mientras que el Ki67 y la invasión vascular se ha correlacionado sólo en el 50-60% de los estudios.

Otro factor que tener en cuenta es la formación de nuevos vasos o neoangiogénesis básica en el crecimiento tumoral y también en el desarrollo de las metástasis. Una revisión sistemática de la literatura médica confirmó que un número alto de microvasos (una mayor densidad vascular) en el tumor primario es un factor pronóstico de alta significación negativa (8). También se ha encontrado valor pronóstico a otro marcador de la neoangiogénesis tumoral, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), mostrando una menor supervivencia en los pacientes cuyos tumores mostraban su sobreexpresión (9).

Factores histológicos, patológicos y anatómicos

Es sobradamente conocido el impacto pronóstico de la clasificación internacional del TNM en el CPCNP localmente avanzado, en la cual el tamaño tumoral, su localización o su capacidad infiltrativa local, el número de ganglios, las estaciones ganglionares e incluso el tamaño o la rotura capsular y, finalmente, el número, extensión y localización de las metástasis, tienen un valor pronóstico individual importante. Se ha realizado una propuesta de nueva clasificación que estratifica estos factores pronósticos en relación con la supervivencia, sugiriendo la necesidad de una amplia modificación, que probablemente se hará oficial en el año 2009 (10). Actualmente, el TNM, como expresión de la extensión anatómica de la enfermedad, continúa siendo el mejor y más útil factor pronóstico de supervivencia.

Acerca de la histopatología tumoral, aunque es básica para el diagnóstico, la decisión terapéutica o incluso para estudios epidemiológicos, no parece que aporte mucho más que poder señalar que algunas histologías, como los carcinomas neuroendocrinos de células grandes o los carcinomas basaloïdes, tienen peor pronóstico. Por otro lado, hay estudios contradictorios sobre el peor pronóstico del adenocarcinoma.

Factores serológicos

Los marcadores tumorales incluyen proteínas oncofetales, fragmentos de proteínas estructurales, enzimas, antígenos de membrana y hormonas. Entre las proteínas estructurales, destacan las citoqueratinas y, especialmente, el Cyfra 21-1 y el antígeno de cáncer 125 (CA 125). Estos dos marcadores fueron analizados en un estudio de 94 pacientes con CPCNP, y el estudio multivariado de supervivencia encontró una relación significativa de ambos con la supervivencia. Otro marcador, la enolasa neuronal específica, ha sido señalado también como factor pronóstico negativo, especialmente en pacientes con CPCNP metastásico (11). También el marcador CEA, más específico del cáncer de colon, se ha relacionado como un factor pronóstico independiente.

Factores pronósticos relacionados con el paciente en el CPCNP

Factores clínicos y psicológicos

El índice de Karnofsky (KPS) y la escala de estado general (PS) de la ECOG son métodos ampliamente usados para definir el estado funcional de los pacientes. En un antiguo análisis de 77 factores pronósticos en más de 5.000 pacientes se determinó que los 3 factores pronósticos más importantes de supervivencia eran: el KPS inicial, la extensión de la enfermedad y la pérdida de peso en los 6 meses anteriores (12). Estudios posteriores han señalado que la

escala de la ECOG debe ser preferible al KPS, especialmente para evitar errores de conversión. Otros estudios han puesto también en evidencia la importancia de los síntomas de la enfermedad y la calidad de vida medida por test validados como factores pronósticos en el CPCNP. El más estudiado ha sido el cuestionario de calidad de vida de la EORTC QLQ-C30, que demostró ser un factor pronóstico de máxima potencia (13). Finalmente, tanto la pérdida de peso como el género masculino, o una edad superior a 70 años, se han asociado de una forma clara a una peor supervivencia (14).

Factores hematológicos y bioquímicos

El valor de la lactato deshidrogenasa (LDH) tiene una alta correlación con la supervivencia, tanto asociada a otros factores como de forma independiente. Por otra parte, la trombocitosis (> 400.000), especialmente, se ha asociado a una peor supervivencia, sin que se haya podido relacionar con una mayor incidencia de tromboembolismos (15). También se ha destacado el posible papel del valor de la albúmina, el de los hematíes y el de los leucocitos. Finalmente, los valores de dímero D también se han asociado a una peor supervivencia. Este dímero indica activación de la coagulación y de la fibrinólisis. La activación del sistema de coagulación extrínseca y de la cascada fibrinolítica es frecuente en pacientes con cáncer y se ha relacionado con el crecimiento tumoral y las metástasis. En un estudio con 826 pacientes, se demostró que los que presentaban valores patológicos de dímero D tenían la mitad de supervivencia media que los que presentaban valores normales (16).

Factores relacionados con el tratamiento

En los últimos años, la utilización de pruebas de imagen —como la PET-TC—, tanto para estadificación como para seguimiento, ha llevado a

considerar su valor pronóstico, especialmente en pacientes afectados de CPCNP irrecesables y, por tanto, candidatos a radioterapia radical con quimioterapia y sin ella. En este sentido, un estudio de 153 pacientes estadio IIIB, en los que se realizó dicha prueba complementaria, halló que hasta un 30% presentaba enfermedad metastásica no detectada, y en un 12% tenía mayor extensión local que la manifestada previamente (17). En estos pacientes, la PET-TC de evaluación obtuvo un factor pronóstico significativo.

En otro estudio, 155 pacientes cuya lesión primaria tenía un SUV (Standardized Uptake Value) mayor de 10, tenían peor pronóstico —con una mediana de supervivencia de 11,4 meses— que los que tenían un SUV menor de 10 —24,6 meses— (18). El análisis multivariado mostró que el valor alto del SUV tenía significación pronóstica independiente del tamaño del tumor o incluso del estadio. En otro estudio, un SUV mayor de 7 en 125 pacientes potencialmente resecables, mostraba un valor pronóstico independiente equivalente al estado general o al estadio tumoral (19). Finalmente, en otro estudio con 45 pacientes tratados con radioterapia radical o con radioquimioterapia radical, un SUV postratamiento mayor de 3,5 comportaba una recidiva local del 77%, mientras que, en los que lo tenían menor, la recidiva local era del 17% (20).

Factores pronósticos en el CPCP

En este tipo histológico del CP de células pequeñas, la clasificación de estadificación no sigue el TNM (aunque la nueva revisión comentada con anterioridad probablemente la incorporará), sino que incluye exclusivamente el estadio limitado, con una supervivencia, en el mejor de los casos, del 25% a los 5 años, y la forma extendida en la cual la supervivencia en el mismo periodo es cercana al 0%; esta clasificación es la que implica la decisión terapéutica. Parece que los tumores que, además de células pequeñas presentan otra histología, parecen más resistentes al tratamiento quimioterápico y radioterápico.

Entre los marcadores séricos, los más frecuentemente implicados en un mal pronóstico son los valores altos de enolasa neuronal específica y de Cyfra 21-1, mientras que, genéticamente, el oncogén c-myc está claramente amplificado en el CPCP, indicando su relación con el crecimiento tumoral y su agresividad. Por su parte, el papel del anticuerpo p 53, a diferencia de lo que acontece en el CPCNP, muestra resultados contradictorios.

Entre los factores relacionados con el paciente, tanto el buen estado general (KPS o PS), la ausencia de pérdida de peso, la juventud y el género femenino están relacionadas con el buen pronóstico, a semejanza del CPCNP. En hematología, sólo el aumento del LDH se ha mostrado como un factor independiente de mal pronóstico (21).

Resumen de los factores pronósticos en el CPCNP

Los mejores modelos predictivos actuales pronostican alrededor del 50% de la variabilidad en la historia natural del cáncer de pulmón. Está claro que, aunque son útiles todos los que se han descrito, se ha de continuar investigando en la búsqueda de otros factores que, además de relacionarse con una mejor o peor supervivencia, permitan una individualización del tratamiento.

Bibliografía

1. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2002;122: 1037-57.
2. Steels E, Paesmans M, Berghmans T, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2001;18:705-19.
3. Slebos RJC, Kibbellar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990;323: 561-5.
4. Ohsaki Y, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 over-expression. *Oncol Rep*. 2000;7:603-8.
5. Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003;21:3788-92.
6. Kern JA, et al. C-erbB-2 expression and codon 12 K-ras mutations both predict shortened survival for patients with pulmonary adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 1994;93:516-22.
7. Choma D, Daures JP, Quantin X, et al. Aneuploidy and prognosis of non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published data. *Br J Cancer*. 2001;85:14-22.
8. Meert AP, Paesmans M, Martin B, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2002;87:694-701.
9. Ohta Y, et al. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in primary lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1996;2:1411-5.
10. Rami-Porta R, et al. New proposal of TNM classification on lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:595-602.
11. Pujol J, Boher J, Grenier J, et al. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer*. 2001;31:221-31.
12. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2004;18:187-201.
13. Langendijk H, Aaronson NK, De Jong JM, et al. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000;55:19-25.
14. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;34:433-40.
15. Quejada MJ, Albain KS. Prognostic factors in non-small cell lung cancer 2004. En: Sculier JP, Fry WA, editores. *Malignant tumors of the lung*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2004. p. 405-22.
16. Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasmatic levels of D-dimer in lung cancer: clinical and prognostic significance. *Cancer*. 2003;97:3044-52.
17. Mcmanus MP, et al. F-18 fluorodeoxy-glucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma (NSCLC) treated with radiation therapy (RT) alone. *Cancer*. 2001;92:886-92.

18. Ahuja V, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 1998;83:918-22.
19. Vansteenkiste JF, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value of (18)F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography scan in non small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. *J Clin Oncol*. 1999;17:3201-7.
20. Rosenzweig KE, et al. Positron emission tomography after three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:89-93.
21. Paesmans M. Prognosis of small cell lung cancer. En: Sculier JP, Fray WA, editores. *Malignant tumors of the lung*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2004. p. 423-32.

Parte II

Bases generales del tratamiento del cáncer de pulmón



Bases generales de la cirugía del cáncer de pulmón

JOSEP M.^a GIMFERRER

Servei de Cirurgia Toràcica. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

El tratamiento quirúrgico del carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) debe realizarse en unidades con una infraestructura apropiada y con personal médico y de enfermería que posea una formación adecuada en el control perioperatorio del paciente y en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones.

La cirugía debe realizarse cuanto antes una vez obtenido el diagnóstico, estadificación y potencial operabilidad y resecabilidad de la lesión. Es el único tratamiento que puede conseguir la curación en los pacientes con CPCNP y tiene como objetivo la resección completa de la lesión. Ante la sospecha de cáncer de pulmón, se debe establecer en primer lugar el diagnóstico anatomo-patológico. El diagnóstico del tumor es importante: *a*) para descartar carcinomas microcíticos (no quirúrgicos); *b*) para poder estadificar el tumor TNM, y *c*) para poder ir a la cirugía con el diagnóstico anatomo-patológico. Una vez obtenido éste, o bien el diagnóstico de alta probabilidad de CPCNP, se valorará la resecabilidad del tumor.

El factor pronóstico más importante del tratamiento quirúrgico del CP es la afectación ganglionar mediastínica (1, 2). Menos del 20% de pacientes con afectación ganglionar mediastínica ipsilateral (N2) tratados únicamente con cirugía sobreviven a los 5 años de la intervención. Otros factores pronósticos menos relevantes son: la comorbilidad del paciente, el grado

de diferenciación del tumor, la presencia de invasión tumoral vascular, la existencia de tumor residual tras la intervención quirúrgica (microscópica, R1; macroscópica, R2), y el tipo de resección efectuada. Otros factores pronósticos, como la extensión de la linfadenectomía mediastínica y la elevación preoperatoria de ciertos marcadores tumorales, parece que también podrían ser indicadores pronósticos (3, 4).

Para realizar la estadificación ganglionar mediastínica se dispone de diversas técnicas y exploraciones complementarias; técnicas de imagen, que se realizarán sistemáticamente —tomografía axial computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET), que darán un diagnóstico de probabilidad y con las que se establecerá la extensión del tumor y su relación con las estructuras vecinas—, y de técnicas invasivas, que se utilizarán en algunos casos y con las que se obtendrá un diagnóstico anatomo-patológico.

Actualmente se acepta que, en los pacientes que no muestren afectación ganglionar mediastínica en la TC y la PET, puede indicarse la cirugía de resección pulmonar. Sin embargo, existen grupos que consideran demasiado alto el porcentaje de falsos negativos (10-15%) que se obtienen con estas exploraciones como para poder obviar las técnicas invasivas de estadificación (5). Tampoco parece que las técnicas TC/PET integradas logren disminuir este porcentaje (6). En los pacientes en los que la TC muestra adenopatías mediastínicas de más de 1 cm en su

diámetro menor; o la PET muestre captación ganglionar mediastínica patológica, se indicará una exploración invasiva del mediastino, generalmente una mediastinoscopia transcervical, que continúa siendo la técnica *gold standard* en la estadificación ganglionar mediastínica (7), o una técnica mínimamente invasiva —punción de adenopatías mediastínicas por medio de broncoscopia (EBUS) (8) o de esofagoscopia con control ecográfico (EUS) (9)—.

La utilización de una u otra técnica dependerá del protocolo de estadificación de cada centro, así como de la estación ganglionar mediastínica supuestamente afectada. Con la mediastinoscopia se pueden obtener biopsias de las estaciones ganglionares mediastínicas 2R, 2L, 4R, 4L, y 7; con la EBUS, las estaciones 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10, 11; y con la EUS, las estaciones 4L, 5, 7, 8 y 9.

Además, mediante mediastinoscopia se podrá valorar la invasión tumoral (T) de las estructuras vecinas del tumor. En caso de que estas exploraciones demuestren la afectación ganglionar ipsilateral del mediastino (N2), estará indicado un tratamiento de inducción preoperatoria con quimioterapia o quimiorradioterapia. Finalizado el tratamiento, podrá valorarse la necesidad de reestadificar el mediastino antes de la cirugía. En caso de afectación ganglionar mediastínica contralateral (N3), los pacientes recibirán tratamiento con quimiorradioterapia.

Clasificación de las adenopatías hilarias y mediastínicas

- 2R. Paratraqueal superior derecha: situadas a la derecha de la línea media traqueal, entre la intersección del margen inferior de la arteria innominada con la tráquea y el ápex pulmonar.
- 2L. Paratraqueal superior izquierda: situadas a la izquierda de la línea media de la tráquea, entre el borde superior del arco aórtico y el ápex pulmonar.
3. Pretraqueal superior.

- 4R. Paratraqueal inferior derecha: situadas a la derecha de la línea media traqueal entre el borde superior de la vena ácigos y la intersección del margen inferior de la arteria innominada con la tráquea.
- 4L. Paratraqueal inferior izquierda: situadas a la izquierda de la línea media traqueal, entre el punto más superior del arco aórtico y la carina, medial al ligamento arterioso. Incluye algunas adenopatías pretraqueales.
5. Aortopulmonares: adenopatías subaórticas y paraaórticas, laterales al ligamento arterioso o a la aorta o arteria pulmonar izquierda, proximal a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda.
6. Mediastínica anterior: anteriores a la aorta ascendente o arteria innominada (incluyen algunas adenopatías pretraqueales y preaórticas).
7. Subcarinales: inferiores a la carina traqueal pero no asociadas a los bronquios lobulares inferiores o arterias del pulmón.
8. Paraesofágicas: posteriores a la pared posterior de la tráquea y a la derecha o izquierda de la línea media del esófago.
9. Ligamento pulmonar: situadas en el ligamento pulmonar derecho o izquierdo.
- 10R. Traqueobronquial derecha: situadas a la derecha de la línea media traqueal, desde el margen superior de la vena ácigos al origen del bronquio lobular superior derecho.
- 10L. Peribronquial izquierda: situadas a la izquierda de la línea media entre la carina y el bronquio del lóbulo superior izquierdo, y medial al ligamento arterioso.
11. Intrapulmonar: distales al bronquio principal o carina secundaria.

Clasificación TNM del CPCNP

Categoría T tumor

- T₁. Tumor de 3 o menos cm de diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más

- proximal que el bronquio lobular (es decir, no se encuentra en el bronquio principal).
- T₂.** Tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o extensión: más de 3 cm de diámetro, afecta al bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal, invade la pleura visceral, asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar; pero no afecta a un pulmón entero.
- T₃.** Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluye los tumores del *sulcus superior*), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de ésta; o atelectasia o neumonitis asociada que afecta al pulmón entero.
- T₄.** Tumor de cualquier tamaño que invade alguno de los siguientes órganos o estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o tumor con derrame pleural maligno. Se clasifica también como T4 el infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, pudiendo extenderse al bronquio principal.

Categoría N (ganglios linfáticos regionales)

- N₀.** Sin metástasis ganglionares regionales.
- N₁.** Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa.
- N₂.** Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
- N₃.** Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsi y contralaterales, o supraclaviculares.

Categoría M (metástasis a distancia)

- M₀.** Sin metástasis a distancia.
- M₁.** Metástasis a distancia.

Estadificación del CPCNP

Estadio IA	T ₁ N ₀ M ₀
Estadio IB	T ₂ N ₀ M ₀
Estadio IIA	T ₁ N ₁ M ₀
Estadio IIB	T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀
Estadio IIIA	T ₃ N ₁ M ₀ , T ₁₋₃ N ₂ M ₀
Estadio IIIB	Cualquier T N ₃ M ₀ , T ₄ , cualquier N M ₀
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N M ₁

Tipo de cirugía

La resección completa de la enfermedad con intención curativa implica la realización de lobectomía, bilobectomía o neumonectomía como procedimientos de elección —siempre que puedan llevarse a cabo—. El concepto de resección completa incluye además una linfadenectomía de todas las regiones intrapulmonares, hiliares y mediastínicas. Cada ganglio debe identificarse para su estudio histológico de acuerdo con la clasificación establecida por Mountain et al. de las estaciones ganglionares (10).

Estadio IA (T₁N₀M₀) y IB (T₂N₀M₀)

Constituye el grupo de enfermos quirúrgicos de mayor prevalencia. El tratamiento de elección es la resección pulmonar completa. Los pacientes que no son operables por criterios médicos o que rechazan la cirugía pueden beneficiarse de la radioterapia.

Estadio IIA (T₁N₁M₀) y IIB (T₂N₁M₀, T₃N₀M₀)

El tratamiento de elección es la resección pulmonar completa con intención curativa. El pronóstico de estos enfermos es peor que el de los que se encuentran en estadio I. La supervivencia a los 5 años es del 25 al 45%.

- T₁₋₂N₁. El tamaño de la lesión (> 5 cm) y la afectación de más de 1 ganglio linfático empeoran el pronóstico.

- T_3N_0 . El tratamiento de elección de un CPCNP estadio IIB, T_3N_0 con extensión directa a la pared torácica, diafragma, pericardio o pleura mediastínica, es la resección completa en bloque del tumor y de la estructura infiltrada más linfadenectomía regional. La supervivencia a los 5 años de un CPCNP estadio IIB por T_3N_0 tratado con resección completa oscila del 55 al 60%.

Estadio IIIA

$(T_1N_2M_0, T_2N_2M_0, T_3N_1M_0$ y $T_3N_2M_0$)

El estadio IIIA está constituido por los enfermos con un CPCNP local o regionalmente avanzado, potencialmente resecables, aunque no curables con la cirugía. Pese a que es un estadio de tratamiento controvertido, sin recomendaciones claras, algunos ensayos aleatorios apoyan el uso de la quimioterapia (11, 12) y de la quimiorradioterapia de inducción preoperatoria, con tasas de respuesta del 50-60%, tasas de resecabilidad del 60-75% y supervivencia del 20-30% a los 3 años (superior en pacientes con respuesta completa o *downstaging*). Actualmente, la tendencia en estos pacientes es realizar tratamiento de inducción y reestadificar previamente a la cirugía para seleccionar los pacientes en los que el tratamiento de inducción ha producido una respuesta patológica completa ganglionar mediastínica, estos pacientes ya que son los que pueden beneficiarse de la cirugía (13). En los pacientes sin respuesta patológica, es preferible realizar tratamiento de consolidación con quimiorradioterapia.

Valoración del riesgo quirúrgico

En los pacientes en los que el tumor sea resecable (estadio I, II y IIIa), se valorará la «operabilidad», es decir, el riesgo quirúrgico, que dependerá fundamentalmente del funcionalismo respiratorio del paciente previsto tras resección pulmonar. Los marcadores de riesgo quirúrgico más precisos son el volumen espiratorio máximo por segundo previsto tras resección

(VEMS ppo) y la capacidad de transferencia del monóxido de carbono prevista tras resección (DLCO ppo). En los pacientes con VEMS > 80%, se indicará la cirugía. En los pacientes con VEMS < 80%, se realizará una gammagrafía pulmonar cuantitativa para valorar la función posoperatoria prevista tras resección. En los casos en los que el VEMS ppo o la DLCO ppo sea inferior al 35%, se contraindicará en la mayoría de los casos la cirugía de resección pulmonar. Otros factores independientes de riesgo quirúrgico son: la edad, la comorbilidad, la neumonectomía y el tratamiento neoadyuvante.

La estrategia quirúrgica debe consistir en obtener una cirugía correcta en el plano oncológico, que comporte la mínima agresión posible y, consecuentemente la menor morbilidad posoperatoria, que no debe superar el 3% en las lobectomías y el 6% en las neumonectomías.

Bibliografía

1. Mountain F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-17.
2. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:440-7.
3. Matsuoka K, Sumitomo A, Nakashima N, Nakajima D, Noriyuki M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:435-9.
4. Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, Vladimir A, Porhanov A, Riquet M. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:164-7.
5. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele, Van Meerbeek JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*. 2007;62:696-701.
6. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348:2500-7.
7. Hammoud T, Anderson R.C , Meyers BF, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation

- of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118: 894-9.
8. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*. 2004;125: 322-5.
9. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA*. 2005;294:931-6.
10. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111: 1718-23.
11. Rosel R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Canto A, et al. A randomized trial comparing pre-operative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-8.
12. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Lievens YN, Nackaerts KL, Van Raemdonck DE, et al. Vindesine-ifosfamide-platinum (VIP) induction chemotherapy in surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Ann Oncol*. 1998;9:261-7.
13. Goldstraw P. Selection of patients for surgery after induction chemotherapy for N2 non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3317-8.

Bases racionales de la radioquimioterapia en el cáncer de pulmón

MARISA CHUST, JAVIER LAVERNIA*, NURIA RUIZ*

Oncología Radioterápica. * Oncología Médica
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Introducción

Hasta la década de 1990, el tratamiento de elección para los tumores de pulmón localmente avanzados era la radioterapia (RT) radical, el cual se estableció a partir del ensayo de la RTOG 7301 donde se comparaba 60 Gy frente a 50 y 40 Gy en 6 semanas, obteniendo un índice de respuestas de 56, 53 y 48%, respectivamente, con una tasa de fallo local de 33, 39 y 44% en cada uno de los grupos (1).

A pesar de la mejora en el control y en la tasa de respuestas en el grupo de 60 Gy, la incidencia de metástasis fue del 75 al 80%, con una supervivencia a los 5 años del 6%.

Estos pobres resultados condujeron a estudiar diferentes formas de administrar la radioterapia (hiperfraccionamiento, fraccionamiento acelerado) o a su combinación con citostáticos, con el objetivo de mejorar los resultados terapéuticos.

Del mismo modo, en el cáncer microcítico de pulmón (CPM), la quimioterapia (QT) sola conseguía respuestas de larga duración solamente en el 5% de los pacientes. La adición de radioterapia mejoraba la supervivencia en pacientes con enfermedad limitada.

En este capítulo se analizarán los mecanismos que justifican la asociación de QT-RT en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Son muchos los citostáticos utilizados en combinación con la irradiación. El objetivo principal de esta asociación es mejorar el control local y erradicar las micrometástasis sin sobrepasar la tolerancia de los tejidos sanos, es decir, aumentar la ganancia terapéutica. Gordon Steel (2) publicó en 1979 los procesos mediante los cuales la utilización de QT-RT puede resultar en un aumento del beneficio terapéutico:

- Cooperación espacial: existen localizaciones anatómicas que son bien tratadas por una modalidad pero no por la otra, sin interaccionar; por ejemplo: profilaxis del SNC en leucosis, CPM, etc.
- Efecto citotóxico independiente: en estos casos las dos se pueden utilizar en dosis plenas, posibilitando una mayor respuesta tumoral. Se requiere que no haya toxicidad cruzada.
- Disminución del volumen tumoral: la administración de QT neoadyuvante permite disminuir masa tumoral, haciendo más probable el control por parte de la RT, dado el menor número de células tumorales, el aumento de la oxigenación y la posibilidad de disminuir los campos de radioterapia y, por tanto, de aumentar la dosis. Sin embargo, el retraso del inicio de la irradiación podría influir negativamente en el control, ya que la dis-

minución de la masa tumoral puede estimular la repoblación.

- Aumento de la respuesta tumoral: una modalidad aumenta la acción de la otra o el efecto de la combinación de ambas es mayor que por separado. Algunos fármacos actúan inhibiendo la reparación del daño inducido por la RT o modificando el ciclo celular, de modo que se produce una movilización de las células hacia fases más radiosensibles del ciclo, con lo que resulta un aumento de la respuesta tumoral.

Habitualmente este mecanismo se refiere como radiosensibilización, si bien estrictamente, para hablar de radiosensibilización, el agente que potencia tiene que ser inactivo *per se*.

Se pueden agrupar a los citostáticos según la manera de modificar la respuesta tumoral a la irradiación, aunque esta división no puede ser estricta, ya que algunos mecanismos de acción son compartidos:

- Inhibición de reparación de ADN: cisplatino, inhibidores de topoisomerasas, gemcitabina.
- Modificación del ciclo celular: taxanos, vinorelbina.
- Nuevas dianas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cisplatino

Rosenberg observó que si una corriente alterna de baja intensidad atravesaba dos electrodos de platino en un medio, la división celular de las bacterias se bloqueaba. Este efecto bacteriostático era causado por los productos de electrólisis formados por la presencia de cloruro de amonio, del cual el producto final estable y neutro es la cis-diaminodicitróplatino, c-DDP.

El cisplatino (CDDP) actúa formando uniones monofuncionales y bifuncionales (cruces entre cadenas de ADN), principalmente en posición N7 de guanina y adenina. Estas uniones o «puentes» contribuyen al efecto citotóxico, impidiendo procesos que requieren la separación de las

dos cadenas de ADN, como la replicación o la transcripción (3).

Las primeras evidencias de los efectos adicionales de la asociación CDDP-RT fueron observadas en tumores murinos, en los cuales la disminución de células supervivientes, tras dar el fármaco 5 horas antes de la RT, era el doble del esperado. Sin embargo, este efecto sólo se obtenía en condiciones de hipoxia. Se han barajado distintos mecanismos de interacción entre la RT y el CDDP:

- Inhibición de la reparación del daño subletal producido por la RT.
- Radiosensibilización de células hipoxicas: el CDDP captura los electrones libres producidos por la RT fijando el daño que, de otro modo, puede ser reparado.
- Depleción de tioles (radioprotectores endógenos).
- Ciclo celular: la administración en perfusión continua de CDDP actúa en fase G1 del ciclo (radiorresistente).

No está bien establecido el intervalo óptimo de administración entre ambos. Algunos autores demuestran un aumento de la radiosensibilidad (por un factor de 1,7) cuando el cisplatino se administra 30 minutos antes de la irradiación, mientras que, si se hace inmediatamente, o 4 horas antes, este factor se reduce a 1,2. El efecto potenciador del fármaco es mayor cuando la radioterapia es fraccionada (inhibición de la reparación del daño subletal).

Los primeros estudios que combinan RT-CDDP se remontan a la década de 1990, utilizando en los ensayos fase I dosis de 30 mg/m² semanal o 5-6 mg/m²/día. En 1992, la EORTC publicó un estudio prospectivo que incluía a 331 pacientes con carcinoma de pulmón no operable estadios I, II, III, a los que distribuyó de modo aleatorio en tres grupos:

- RT sola: 300 cGy × 10 fr + split 3 semanas + 250 cGy × 10 fr;
- CDDP 30 mg/m² semanal + RT (mismo esquema).

- CDDP 6 mg/m² diario antes de cada sesión RT (mismo esquema).

Se obtuvo un beneficio del 8% en la supervivencia a 1 año, y del 13% a 2 años en el grupo de CDDP diario + RT respecto al de RT sola. No hubo diferencias significativas entre el grupo de RT sola y CDDP semanal, y tampoco en la incidencia de metástasis entre los tres grupos, por lo que se cree que el beneficio en la supervivencia fue debido a un mejor control local (59% CDDP diario frente a 41% RT sola) (4).

Estos resultados fueron confirmados por estudios y metaanálisis posteriores, y la quimioterapia basada en platino asociada a la radioterapia fue el tratamiento estándar en el cáncer de pulmón no operable.

El mecanismo de acción del carboplatino es similar al del cisplatino, pero requiere concentraciones más elevadas para formar el mismo número de uniones.

La administración de carboplatino como alternativa al cisplatino fue estudiada en un metaanálisis que incluyó a 2.986 pacientes. El porcentaje de respuestas positivas fue del 30% para los pacientes tratados con cisplatino y del 24% en el grupo de los tratados con carboplatino, presentando éstos un 7% más de riesgo de muerte.

Inhibidores de topoisomerasas

Las topoisomerasas son enzimas del núcleo que provocan roturas transitorias del ADN y permiten cambios en su tipología. Intervienen en fenómenos como la replicación, la transcripción, la segregación cromosómica y la recombinación. Existen dos tipos: a) topoisomerasas I, que producen roturas de una sola cadena de ADN (irinotecán, topotecán), y b) topoisomerasas II, que causan roturas dobles y uniones entre ellas (etopósido [VP 16], doxorubicina, mitoxantrona).

Topoisomerasa I: irinotecán

Actúa en fase S estabilizando el complejo «ADN (roto)-topoisomerasa I» y provocando la inhibición de síntesis de ADN.

La combinación de inhibidores de topoisomerasa I con radioterapia muestra un fuerte sinergismo *in vitro*, principalmente en la secuencia RT + inhibidor topo I (en este orden), aumentando el número de complejos «enzima-ADN roto». Este hecho confirma igualmente el sinergismo con el cisplatino, el cual inhibe la actividad de topo I, de lo que resulta un aumento de los complejos «topo I-ADN roto» (5).

Existen algunos estudios en fase I-II en carcinoma de células pequeñas en los que se combina irinotecán 40-60 mg/m² + CDDP + RT 54 Gy, 180 cGy/fracción, obteniendo una tasa de respuestas del 85 al 100%, con una supervivencia media de 12 a 20 meses. Se recomiendan dosis de 40 mg/m² cuando se administra de forma concomitante con radioterapia (6, 7).

Topoisomerasa II: etopósido

La topoisomerasa II produce roturas transitorias de ADN que permiten el paso de cadenas intactas a través de la zona rota y la formación de enlaces para liberar el área dañada eliminando la torsión. El etopósido no bloquea la función catalítica de estas enzimas, sino que aumenta y estabiliza los complejos de división del ADN introduciendo grandes roturas transitorias en el genoma celular. Este proceso, aunque reversible tras retirar el fármaco, es capaz de iniciar la muerte celular.

La interacción de etopósido con radioterapia se ha evidenciado en estudios *in vitro* (8):

- Experimentos con fibroblastos: etopósido en dosis de 2,5 nM administrado 1 hora tras la irradiación es capaz de eliminar el «hombro» de la curva de supervivencia, puesto que fija como letal algunas de las lesiones rápidamente reparables con RT. Esta acción es dependiente de la concentración de VP 16.
- Influencia sobre el ciclo celular: la irradiación en dosis única produce un bloqueo celular en fase G2. Tras la recuperación del daño radioinducido, las células entran en fase G1/S, más sensible a etopósido. Cuando éste se administra 1,5 horas después de RT (tiem-

po de mayor concentración celular en G1), se produce un aumento de muerte celular por VP 16.

Se ha utilizado desde la década de 1970 combinado con cisplatino, puesto que desde los primeros estudios se observó un marcado sínergismo entre ellos. La dosis recomendada es de 50 mg/m² en combinación con cisplatino y radio-terapia.

Gemcitabina

Es un compuesto de nueva generación, análogo de la pirimidina, que actúa interfiriendo la síntesis de ADN: compite con el dCTP (desoxinucleósido trifosfato) por su incorporación a las cadenas de ADN. Si esto ocurre, sólo un desoxinucleósido puede ser añadido a la cadena, interrumriendo la polimerización del ADN. Además, inhibe la ribonucleótido reductasa, disminuyendo los depósitos de desoxinucleósido.

Estudios preclínicos muestran que la gemcitabina es un potente radiosensibilizador, mediante varios mecanismos:

- Depleción de depósitos de ATP.
- Eliminación de células en fase S con redistribución de las células restantes a fases del ciclo más radiosensibles (G2/M).
- Interfiere en la reparación del daño celular radioinducido por la incorporación de gemcitabina a la cadena de ADN, lo que puede inducir señales apoptóticas.
- Reoxigenación, debido a la pérdida de gran número de células por apoptosis tras la administración de gemcitabina (pico a las 24 horas). La actividad apoptótica está en función de la dosis de gemcitabina y del tiempo transcurrido desde la administración.

El efecto de radiosensibilización depende del intervalo de administración entre el fármaco y RT: exposiciones largas *in vitro* (24 horas), incluso en dosis no tóxicas, antes de RT, tienen mayor efecto radiosensibilizante que exposiciones cortas; éstas también producen radiosensibilización,

pero en concentraciones altas del fármaco y si la RT se da 24-48 horas después de la gemcitabina. La duración del efecto radiosensibilizante es de 24-72 horas, lo cual permite su administración 1 o 2 veces por semana.

Se creyó que la gemcitabina, por su similitud con 5-FU, se podía asociar sin problemas con la RT, por lo que no se diseñó un ensayo fase I. En el estudio inicial se combinó gemcitabina 1.000 mg/m² + RT 60 Gy, consiguiendo un índice de respuestas en el tumor del 87% (7/8 pacientes) y del 80% en ganglios. Murieron 3 pacientes por toxicidad (2 por toxicidad pulmonar, 1 por hemorragia) y 3 presentaron esofagitis o neumonitis grave (9).

A partir de estos primeros estudios, se establecieron pautas de administración en combinación con RT (10):

- 150-300 mg/m² semanal o 35 mg/m² 2 veces a la semana.
- PTV < 2.000 cc.
- Dosis RT máxima: 63 Gy.
- Se puede administrar tras RT, pero cuando hayan desaparecido los efectos agudos de ésta, ya que puede inducir fenómenos de recall.

Taxanos

Son derivados de las espinas y de la corteza del tejo, *Taxus blevifolia*. Inducen la formación de microtúbulos muy estables, impidiendo la despolimerización y la formación de husos de división celular competentes. El resultado de este proceso es la acumulación de células en fase G2/M, más radiosensible.

Estudios *in vitro* han demostrado una fuerte dependencia del bloqueo del ciclo celular en fase G2/M del tiempo de exposición y de la concentración del fármaco. En experimentos realizados en cultivos de líneas celulares HL-60 (células de leucemia humana) se ha visto que aproximadamente el 60-70% de las mismas quedan bloqueadas en fase G2/M tras 1 hora de exposición a dosis bajas, 30 nmol/l, multiplicando el efecto radiosensibilizante por 1,48.

El aumento de la radiosensibilidad también está en función de la sensibilidad intrínseca de la célula tumoral a taxanos:

- Líneas celulares sensibles a taxanos: el efecto radiosensibilizante se obtiene sobre todo por bloqueo celular en fase M e inducción de apoptosis, lo cual produce depleción celular y, por consiguiente, reoxigenación.
- Líneas resistentes: bloqueo en fase M pero sin apoptosis, por lo que la radiosensibilización se produce por bloqueo del ciclo en fases más sensibles.

La combinación de RT y paclitaxel ha sido testada en numerosos estudios fase I-II, estableciendo para un esquema de irradiación de 60-65 Gy una dosis máxima tolerada de 55-70 mg/m² cuando se administra de forma semanal o de 120 mg/m² si es cada 2 semanas, obteniendo una tasa de respuestas entre el 75 y el 85%.

Algunos datos de laboratorio sugieren que existe un sinergismo entre el paclitaxel y el carboplatino, siendo frecuente la combinación de ambos con la irradiación y obteniendo una tasa de respuestas entre el 71 y el 79%, con supervivencias a 2 años del 35 al 40%. En la mayoría de estudios con radioterapia y paclitaxel, la toxicidad G3-G4 más frecuente es la esofagitis. En un intento de minimizar este efecto y aprovechando los mecanismos de radiosensibilización de taxol, se ha combinado RT con dosis bajas diarias de taxol:

- Rathman (fase I) (11): recomienda dosis diarias de 6 a 10 mg/m² de paclitaxel, administrado 1 hora antes de la irradiación. Obtiene un 77% de respuestas. Toxicidad G3-G4: esofagitis 12%, leucopenia 4%.
- Jeremic (12): día 1: 30 mg/m² paclitaxel en 1 hora; día 2: RT hiperfraccionada, 67,6 Gy, 1,3 Gy/2 fracciones día + paclitaxel 10 mg/m² en perfusión de 1 hora, 2 horas antes de la primera fracción de RT + carboplatino 25 mg/m² 3-4 horas después. Respuestas: 83%. Supervivencia a 2 años: 62%. Esofagitis G3: 17%. En este trabajo se utilizan dosis bajas de pacli-

taxel, lo que no afecta a los resultados. Una posible explicación es la manera de administrar el fármaco, es decir, una dosis baja durante un tiempo prolongado resulta en un aumento de la radiosensibilización y en la prolongación del efecto citotóxico. Además, la dosis previa al inicio del tratamiento concomitante permite reclutar a las células en fases más sensibles del ciclo.

Dentro del grupo de los taxanos, otro fármaco de reciente utilización es el docetaxel: además de los efectos sobre el ciclo celular comentados anteriormente, es tóxico para células en fase S, radiorresistente, y activo también en tumores portadores de mutaciones de p53. Su mecanismo de acción incluye procesos como la fosforilización de Bcl-2 e inducción de p27, lo cual apoya su administración como tratamiento de consolidación tras QTTRT (daño ADN ya producido).

El docetaxel se ha utilizado en ensayos fase I-II en dosis de 20-40 mg/m² + RT 50-64 Gy, siendo astenia, esofagitis, linfopenia y neumonitis los efectos tóxicos limitantes de la dosis.

Vinorelbina

Derivado semisintético de la vinca. Es un potente inhibidor de la polimerización de microtúbulos mediante su unión a la tubulina impidiendo el ensamblaje de los microtúbulos y provocando la disolución de husos mitóticos: bloquea el ciclo en fase de metafase de la división celular.

La vinorelbina potencia el efecto antitumoral de la irradiación (13):

- En líneas celulares de carcinoma no microcítico de pulmón PC-9 irradiadas tras 24 horas de exposición a vinorelbina a dosis de 10 nM y 20 nM, la fracción de supervivencia es de 62 a 78%; es decir, una concentración mínima del fármaco sensibiliza las células a la RT.
- Exposiciones durante 24 horas a dosis de 20 nM provocan que el 67% de células se acumulen en fase G2/M, con un pequeño por-

centaje de células tetraploides resultado de la alteración celular, persistiendo este efecto hasta las 72 horas. La acumulación prolongada de células en fase G2/M con poliploidización continua produce una predisposición a la apoptosis. El efecto de poliploidización producido por RT es mayor en células pretratadas con vinorelbina. Este efecto no ocurre si la vinorelbina y la irradiación se dan a la vez.

Estudios fase I demostraron la posibilidad de tratamiento combinados de RT y vinorelbina, administrada en dosis de 4 mg/m². Posteriormente, otros autores, en ensayos fase II, combinan vinorelbina 5mg/m² 3 veces por semana o 12,5-15 mg/m² semanal con RT 66 Gy. La tasa de respuestas es del 56%, con un índice de esofagitis del 14%. Existen varios estudios que combinan vinorelbina + cisplatino y RT, con una tasa de respuestas del 75-83%, esofagitis del 13-17% y neumonitis del 10%.

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

En los últimos años se han desarrollado fármacos que actúan sobre algunas de las vías de activación celular implicadas en procesos como proliferación celular, angiogénesis, inhibición de apoptosis, etc. Entre los de mayor aplicación clínica están los relacionados con la familia del EGFR.

El EGFR está mutado o sobreexpresado en un gran número de tumores sólidos, confiriéndoles mayor agresividad biológica, mayor resistencia a tratamientos y escasa supervivencia. La sobreexpresión del EGFR aumenta la resistencia a RT (14):

- En estudios *in vitro* con líneas celulares murinas de distintos tipos histológicos, existe una correlación entre los valores de expresión del EGFR y la respuesta a la irradiación medi-

da por la dosis necesaria para obtener el 50% del control local (TDC₅₀).

- Menor respuesta a RT en células con valores altos de expresión de ciclina D1 (regulador del ciclo celular activado vía EGFR-TK).

La irradiación, a su vez, interactúa con EGFR en función de sus valores de sobreexpresión. En tumores con valores altos de expresión de EGFR y ciclina D1, activa EGFR, resultando en un mecanismo de resistencia a RT por el aumento de los valores de autofosforilación de EGFR, lo que se traduce en un incremento de la proliferación celular entre fracciones de RT y de la repoblación celular durante su transcurso. La irradiación, además, activa indiscriminadamente todos los miembros de la familia ErbB. En tumores con baja expresión de EGFR, la irradiación produce apoptosis y disminución de porcentaje de células proliferativas.

Todos estos hallazgos sugieren que EGFR y ciclina D1 tienen un papel importante en la respuesta de los tumores a RT.

Se puede actuar en la vía de EGFR de dos formas:

- Anticuerpos monoclonales (C225), que bloquean la unión a ligandos en el dominio extracelular del receptor:
 - En experimentos *in vivo* que asocian RT y C225 se ha visto un aumento de la respuesta a la irradiación por un factor de 1,6 cuando se administra una dosis única del fármaco 6 horas antes de la irradiación. Además retrasa la aparición de metástasis.
 - La asociación de C225 a RT aumenta la sensibilidad celular a la irradiación:
 - Por inhibición de la reparación celular (EGFR interactúa con proteinasa. El bloqueo de EGFR reduce el nivel de esta enzima y su actividad en la fracción nuclear).
 - Por redistribución de células a fase G2/M.
 - Por inhibición de la angiogénesis.

- Inhibición de receptor de la tirosinquinasa con pequeñas moléculas que compiten con la adenosín trifosfato por su lugar de unión en el dominio intracelular del receptor (gefitinib, erlotinib) (15). Estos compuestos actúan: a) modificando el ciclo celular: fase S a G0-G1; b) regulando la expresión de p27, inhibiendo ciclina D1y aumentando la apoptosis, y c) inhibiendo la angiogénesis, lo que disminuye la expresión de marcadores angiogénicos (VEGF).

Cuando se administran con RT se produce un efecto aditivo por inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis. En experimentos *in vivo* con distintas líneas celulares, cuando se asocia a RT se observa un efecto equivalente a aumentar la dosis de éste en un 60%.

Conclusión

En resumen, se puede decir que la QT, incluso en pequeñas dosis, potencia el efecto antitumoral de la irradiación, aunque quizás no sean suficientes para erradicar las micrometástasis, lo que plantea la necesidad de administrar también QT en dosis plenas. Así mismo, se produce en casi todos los casos un aumento de la toxicidad, lo cual tiene implicaciones no sólo en la planificación (PTV, dosis o fraccionamiento) sino también en la aplicación de la secuencia óptima de QT-RT en función de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada citostático.

Bibliografía

1. Pérez C, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various fractionation doses and irradiation schedules in the treatment of inoperable non oat-cell carcinoma of the lung: preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1980;45:2744-53.
2. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5: 85-91.
3. Dewit L. Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13:403-26.
4. Schaake-Koning C, Van der Bogaert W, Dalesio, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:524-30.
5. Bartelink H, Schellens JHM, Verheij M. The combined use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of solid tumours. *Eur J Cancer*. 2002;38:216-22.
6. Klautke G, Fähndrich S, Semrau S, et al. Simultaneous chemoradiotherapy with irinotecan and cisplatin in limited disease small cell lung cancer: a phase I study. *Lung Cancer*. 2006;53:183-8.
7. Jeong HC, Lee SY, et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin with concurrent radiotherapy for the patients with limited disease small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53:361-6.
8. Giocanti N, Hennequin C, Balousso J, et al. DNA repair and cell cycle interactions in radiation sensitization by the topoisomerase II poison etoposide. *Cancer Res*. 1993;53:2105-11.
9. Scalliet P, Goor C, Galdermans D, et al. GemzarR (gemcitabine) with thoracic radiotherapy -a phase II pilot study in chemonaive patients with advanced non small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:488a (abstr 1923).
10. Mornex F, Girard N. Gemcitabine and radiation therapy in non-small cell lung cancer: state of the art. *Annals Oncol*. 2006;17:1743-7.
11. Rathmann J, Rigas JR, Leopold KA. Daily paclitaxel and thoracic radiation therapy for stage II/III non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1999;26 Suppl 2:72 (abstr).
12. Jeremic B, Milicic B, Acimovic L, et al. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low dose daily carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non small cell lung cancer: long term results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23:1144-51.
13. Fukuoka K, Arioka H, Iwamoto Y, et al. Mechanism of the radiosensitization induced by vinorelbina in human non small cell lung cancer cells. *Lung Cancer*. 2001;34:451-60.
14. Milas L, Fan Z, Andratschke NH, et al. Epidermal growth factor receptor and tumour response to radiation: *in vivo* preclinical studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):966- 71.
15. Ochs JS. Rationale and clinical basis for combining gefitinib (IRESSA , ZD1839) with radiation therapy for solid tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):941-9.

Definición de volúmenes de tratamiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas

NÚRIA RODRÍGUEZ DE DIOS, MANUEL ALGARA LÓPEZ*

Instituto de Oncología Radioterápica. Hospital de la Esperanza. IMAS. Barcelona

* Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción

A pesar del empleo cada vez más extendido de la radioterapia conformada 3D, los resultados en cuanto a control local y supervivencia en el carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP) siguen siendo pobres. El aumento de las dosis de radiación y la administración combinada con la quimioterapia son dos estrategias que han demostrado una mejora en la supervivencia, pero a costa de una mayor toxicidad. Por tanto, para tratar de mejorar el control local y minimizar los efectos secundarios, es fundamental una adecuada delimitación del volumen de tratamiento y de los órganos de riesgo.

Para facilitar la definición de los volúmenes de radioterapia, los trabajos 50 (1) (ICRU 1993) y 62 (2) (ICRU 1999) del ICRU (International

Commission on Radiation Units and Measurements) propusieron unas definiciones específicas de los diferentes volúmenes, que se reflejan en la tabla 1.

A continuación se establecen una serie de recomendaciones para la definición de los citados volúmenes de tratamiento. Si bien, como se menciona más adelante, en el caso de la neoplasia de pulmón, existe el problema adicional de la movilidad intrafracción debida al movimiento respiratorio.

Definición del GTV del tumor

La TC de planificación debe realizarse con el paciente en la posición de tratamiento, que en el caso de la neoplasia de pulmón habitualmente es con los dos brazos sobre la cabeza.

TABLA 1. Recomendaciones del ICRU 50 y 62 para la definición de volúmenes de tratamiento

GTV (gross tumour volume)	Enfermedad macroscópica
CTV (clinical target volume)	Expansión del GTV, para incluir la enfermedad subclínica
PTV (planning target volume)	Expansión del CTV, para incluir el movimiento del volumen diana, variaciones en la posición y otras incertezas. Define el volumen de tratamiento
ITV (internal target volume)	Expansión del CTV, para incorporar específicamente el movimiento del tumor dentro del volumen de tratamiento

Si es posible, se deben emplear elementos de inmovilización para conseguir una posición estable y reproducible durante todas las sesiones. Si se dispone de una TC de diagnóstico con contraste reciente, no es necesario administrar contraste para la planificación. Idealmente, se han de incluir el esófago y los dos pulmones en su totalidad, para, posteriormente, obtener los histogramas dosis-volumen. Se recomienda reducir el espesor del corte (3-5 mm) en la región que engloba el tumor.

El tamaño del GTV varía de forma significativa si se definen los volúmenes en la ventana de parénquima o en la de mediastino. Un estudio reflejó que la mejor concordancia se obtenía si se emplea W 1.600 y L 600 para el parénquima pulmonar y W 400 y L 20 para el mediastino; es importante fijar estas características en los planificadores, ya que la variabilidad interobservador es la principal causa de incertidumbre en la planificación del tratamiento (3).

Estudios recientes sugieren que el empleo de imágenes de 18 FDG-PET favorece la reducción de la variabilidad interobservador y, por tanto, obtiene una definición más consistente de dichos volúmenes. Además, mejora la delineación del tumor en presencia de atelectasias o derrame pleural, disminuyendo el volumen de tratamiento. Sin embargo, factores como la inflamación o la infección pueden producir falsas captaciones (4).

En el caso de pacientes que han recibido quimioterapia de inducción, aunque sigue siendo controvertido la mayoría de autores recomiendan incluir el GTV prequimioterapia siempre y cuando el estado funcional del paciente lo permita; en estos casos, para una adecuada delimitación de los volúmenes, lo ideal sería realizar una fusión de las imágenes pretratamiento y postratamiento de inducción (5).

Definición del CTV del tumor

Los resultados de los especímenes quirúrgicos representan el *gold standard* para determinar los márgenes que se deben añadir para incluir

la enfermedad subclínica. El estudio de Giraud et al. (6) reveló una extensión microscópica media de 2,69 mm en los adenocarcinomas y 1,48 mm en los carcinomas escamosos (total 70 casos). Para asegurar la inclusión del 95% de toda la extensión microscópica del tumor, los autores recomiendan emplear 8 mm de margen para los adenocarcinomas y 6 mm para los carcinomas escamosos. Otro trabajo, con 70 piezas quirúrgicas (7), demostró extensión proximal microscópica en el 24% de los casos, siendo más frecuente en los carcinomas escamosos (29%) que en los adenocarcinomas (21,7%). Aunque la extensión microscópica máxima fue 3 cm para adenocarcinoma y 2 cm para los escamosos, la resección bronquial proximal de 1,5 cm de longitud desde el tumor macroscópico sigue unos márgenes libres en el 93% de los casos de CPCNP. Li et al. (8) observaron que la extensión microscópica media era 2,18 mm para adenocarcinomas, lo que significaría que es necesario añadir un margen de 7 mm al GTV para cubrir el 95% de la extensión microscópica. Recientemente, Grills et al. (9) analizaron 35 piezas de adenocarcinomas y calcularon que era necesario un margen de 9 mm para cubrir el 90% de la extensión microscópica, observando, además, una variación estadísticamente significativa con el grado de diferenciación tumoral. Por tanto, parecería razonable emplear un margen entre 5 y 9 mm para incluir la extensión subclínica del tumor.

Con la idea de minimizar la variabilidad interobservador, sería también recomendable que los márgenes 3D se generasen de forma automática por el planificador y no fueran delimitados individualmente por cada radioterapeuta.

Definición del GTV de los ganglios

Como ocurre con el tumor, es fundamental una adecuada identificación de las áreas ganglionares afectadas para asegurar su correcta inclusión en el volumen de tratamiento. Es recomendable que los radioterapeutas, como el resto de

los especialistas que participan en el tratamiento multidisciplinar de la neoplasia de pulmón, empleen el mapa modificado de Naruke/ATS-LCSG a la hora de planificar el tratamiento.

Para poder evaluar el mediastino se dispone de diferentes métodos, desde las técnicas de imagen (TC, PET) a las técnicas invasivas, tanto quirúrgicas (mediastinoscopia, mediastinotomía, etc.) como las más recientes no quirúrgicas (EBUS-TNA o aspiración transbronquial guiada por ecoendoscopia y la EUS-FNA o aspiración guiada por ecoendoscopia digestiva).

Tradicionalmente, la valoración de la afectación mediastínica se ha realizado mediante TC, definiendo como patológica la adenopatía con un diámetro > 10 mm y aceptando que en el caso de los ganglios subcarinales un diámetro de 12 mm puede ser normal. Sin embargo, diferentes autores han demostrado que no siempre existe una buena correlación entre el tamaño ganglionar y la afectación metastásica. Prenzel et al. (10), objetivaron que un 44% de ganglios afectados eran < 10 mm, mientras que el 18% de los pacientes con N2 confirmado no presentaban ganglios > 10 mm.

La aparición del 18 FDF-PET ha permitido una mejora sustancial en la estadificación del cáncer de pulmón. Un gran número de estudios ha demostrado la superioridad del PET sobre la TC en la valoración mediastínica. Asimismo, el desarrollo de unidades de PET-TC integrado permiten dar solución a uno de los principales problemas del PET, que es la pobre resolución espacial de las imágenes.

La mediastinoscopia cervical sigue siendo el *gold standard* para la valoración del mediastino; se han descrito diferentes formas, aunque la mediastinoscopia cervical, que es la que se emplea con mayor frecuencia, sólo permite acceder al mediastino anterior, incluyendo los ganglios pretraqueales, paratraqueales y subcarinales anteriores (niveles 1, 2, 4 y 7) y presenta un riesgo de complicaciones de, aproximadamente, el 5%, incluyendo neumotórax, hemorragia y parálisis del nervio laríngeo.

Las técnicas endoscópicas ofrecen una alternativa mínimamente invasiva; la ecoendoscopia

bronquial permite acceder a los niveles 1, 2, 4 y 7, así como a los hiliares e intrapulmonares (niveles 10 y 11), mientras que la ecoendoscopia digestiva es muy útil en la valoración de la región posterior de los niveles 4L, 5 y 7, así como del mediastino inferior (niveles 8 y 9) (11).

Definición del CTV de los ganglios: ¿es necesaria la irradiación ganglionar electiva?

Tradicionalmente, los campos de radioterapia han incluido el mediastino sano y, en ocasiones, según la localización del tumor, la región supraclavicular, para tratar el riesgo de enfermedad subclínica; esta conducta se conoce como «irradiación ganglionar electiva».

En los estadios precoces, la omisión de la irradiación ganglionar electiva no comporta un incremento de las recidivas locales. Los trabajos prospectivos, que incluyen pacientes en estadio III que reciben irradiación sólo de las regiones afectadas, muestran una recidiva ganglionar aislada fuera del PTV en $< 6\%$ de los casos, a pesar de que sólo en uno de estos trabajos se empleaba FDG-PET para planificar el tratamiento (12).

En este sentido, recientemente De Ruysscher et al. (13) publicaron su experiencia con 44 pacientes, con estadios I-III, a los que se planificó radioterapia sobre regiones afectadas empleando la información de FDG-PET: sólo en uno de ellos se observó una recidiva ganglionar aislada.

Yuan et al., después de distribuir de modo aleatorio a 200 pacientes, estadio III, demostraron una mejora en la supervivencia a 1, 2 ($p = 0,048$) y 5 años con la irradiación exclusiva de zonas afectadas, probablemente porque las dosis son más altas en este grupo y porque hay una reducción de la toxicidad, estadísticamente significativa, en el caso de la neumonitis (14).

Por tanto, si se tiene en cuenta que la incorporación de pruebas diagnósticas como el FDG-PET o las técnicas endoscópicas en la planificación de la radioterapia permiten una mayor exac-

titud en la valoración de la enfermedad, existe una necesidad creciente de aumentar las dosis de radioterapia en las regiones afectadas y de emplearla en combinación con la quimioterapia, lo que conlleva un incremento de los efectos secundarios pulmonares y esofágicos —que podrían minimizarse reduciendo los volúmenes de tratamiento. Como que no existen datos clínicos de estudios prospectivos que muestren un beneficio en supervivencia de la irradiación ganglionar electiva, ésta debería omitirse.

Por otro lado, no existe un consenso sobre qué márgenes se deben aplicar al GTV para incluir la extensión microscópica. La delineación de los márgenes del CTV ganglionar debe tener en cuenta la extensión extracapsular (ECE), ya que diversos estudios han demostrado que ésta es un factor de predicción de recurrencia y de una pobre supervivencia. En este sentido, Yuan et al. han publicado recientemente un estudio en el que analizan de forma retrospectiva la ECE en muestras histopatológicas de 243 pacientes, observando que el 41,6% (101/243) de los pacientes y el 33,4% (214/640) de las adenopatías mostraba ECE. Objetivan una correlación positiva entre la ECE y el tamaño ganglionar, la estación ganglionar afectada y el grado de diferenciación; recomendando un margen de 3 mm en el caso de los ganglios < 2 cm y unos márgenes mayores, aproximadamente de 8 mm, en el caso de ganglios ≥ 2 cm (15).

Incorporar el movimiento: definición del ITV del tumor

Como se ha mencionado, en la TC se ha definido el volumen de tratamiento sobre el que se aplican unos márgenes automáticos, iguales para todos los pacientes. Sin embargo, diversos autores han demostrado que sería más apropiado emplearlos individualizados para cada paciente.

Las técnicas de imagen que habitualmente se emplean no proporcionan información sobre el factor tiempo. Así, en función de los recur-

sos disponibles, cada centro emplea una u otra estrategia para tratar de definir el movimiento tumoral, como la realización de una *TC lenta*, o de *TC en inspiración-espriación profundas* (incluye el movimiento del tumor entre las fases extremas del ciclo respiratorio). Son dos técnicas sencillas y su principal inconveniente es que obligan a dar unos márgenes demasiado amplios alrededor del volumen tumoral, con lo que aumenta el tejido sano irradiado y, con ello, la posibilidad de complicaciones.

Otra opción sería tratar de limitar la movilidad, mediante *compresión abdominal* o la adquisición de la TC en una fase específica del ciclo respiratorio, parando la respiración: voluntaria (BHD, *breath hold deep inspiration*) o impuesta (ABC, *active breathing control*), cuya principal desventaja es la mala tolerancia por los pacientes, ya de por sí con dificultad respiratoria.

Actualmente se encuentra en desarrollo la denominada *radioterapia 4D*, que consiste en la inclusión de los cambios anatómicos temporales en la adquisición de imágenes, la planificación y el tratamiento con radiaciones. La aparición de la TC-4D ha facilitado el empleo de esta radioterapia más moderna, ya que permite la adquisición de un gran número de secuencias de imágenes a lo largo de segmentos consecutivos del ciclo respiratorio. Cada una de las imágenes representa una posición anatómica diferente del tumor durante el ciclo respiratorio. Las imágenes reconstruidas se ordenan en función de la fase del ciclo en que fueron adquiridas, lo que nos da una información de la posición del tumor a lo largo de todo el ciclo. Cuando la adquisición de las imágenes y el ulterior tratamiento se realizan en una fase determinada del ciclo (generalmente, cuando éste es más regular) se habla de las técnicas de Gating. Otra opción sería el denominado *real-time tumor tracking*, que consiste en colocar unas marcas radioopacas en el tumor o en su proximidad. Son necesarias 4 marcas para tener una información completa del movimiento tumoral en todas las direcciones, lo que aumenta el riesgo de complicaciones y no es viable en muchos de los pacientes (16).

Incorporar el movimiento: definición del ITV de los ganglios

Se recomienda aplicar un margen de 5 mm alrededor de cada adenopatía para incluir las variaciones debidas al contorneo y a su movilidad (17).

Bibliografía

1. International Commission on Radiation Units and Measurements: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda (MD): ICRU Report 50, 1993.
2. International Commission on Radiation Units and Measurements, report no. 62: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (suppl. to ICRU Report 50). Bethesda (MD): ICRU, 1999.
3. Senan S, De Ruysscher D, Giraud P. Literature based recommendations for treatment planning and execution for high precision radiotherapy in lung cancer. *Radiother Oncol*. 2004;71:139-46.
4. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, et al. Observer variation in contouring gross tumour volume in patients with poorly defined non-small cell lung tumours on CT: the impact of 18 FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:923-31.
5. Rodríguez N, Foro P, Sanz X, Algara M. Target contouring protocol for 3D-conformal radiotherapy in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65: 1275-6.
6. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumour extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48: 1015-24.
7. Kara M, Sak SD, Orhan D, et al. Changing patterns of lung cancer; (3/4 in.) 1.9 cm; still a safe length for bronchial resection margin? *Lung Cancer*. 2000;30: 161-8.
8. Li WL, Yu JM, Liu GH, et al. A comparative study on radiology and pathology target volume in non-small-cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2003;25: 566-8.
9. Grills IS, Fitch DL, Goldstein NS, et al. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:334-41.
10. Prenzel KL, Moning SP, Sinning JM, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123:463-7.
11. Kramer H, Groen H. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non small cell lung cancer. *Ann Surg*. 2003;238:180-8.
12. Senan S, Burgers JA, Samson MJ, et al. Can elective nodal irradiation be omitted I stage III non small cell lung cancer? An analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and «involved field» radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54:999-1006.
13. De Ruysscher D, Wanders S, Van haren E, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62: 988-94.
14. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:239-44.
15. Yuan S, Meng X, Jinming Y, et al. Determining optimal clinical target volume margins on the basis of microscopic extracapsular extension metastatic nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(3):727-34.
16. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, et al. Acquiring a four dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol*. 2003;48:45-62.
17. Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen Visser MRJ, et al. Which margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility in involved field radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:115-9.

Definición de volúmenes de tratamiento en el cáncer de pulmón de célula pequeña

JOSEP JOVÉ I TEIXIDÓ

Oncología Radioterápica. Hospital Germans Trias i Pujol.
Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona)

Introducción

El comportamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña sin tratamiento es muy agresivo, con un valor medio de supervivencia de 2 a 4 meses después del diagnóstico. Los pacientes que más se benefician del tratamiento con radioterapia son los que presentan enfermedad limitada. En estos casos, el tumor se encuentra localizado en un hemitórax, en el mediastino y en los ganglios linfáticos supraclaviculares, y resulta así abarcable dentro de un campo de radioterapia torácica, según la definición clásica. Este estadio de la enfermedad constituye un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico.

Evolución de la radioterapia torácica

No es fácil recomendar los volúmenes que deben irradiarse en el carcinoma pulmonar de célula pequeña. Existen muy pocos artículos en la literatura médica que hayan estudiado las ventajas e inconvenientes de tratar de distintas maneras este tipo de tumores. Además, la mayoría de ellos, en los que basaremos nuestras conclusiones, son lo suficientemente antiguos como para reflejar el resultado de técnicas de radiotherapy actualmente desusadas.

Clásicamente, para el tratamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña en su forma limitada, se han empleado grandes campos de irradiación. La creencia en la necesidad de tratar, junto al tumor y a las regiones ganglionares afectadas, el escalón ganglionar adyacente no afectado microscópicamente, obligaba a cubrir volúmenes amplios. Esta consideración venía sustentada por estudios de patrones de recaída, como en el ensayo del Southeastern Cancer Study Group (1), en el que la exclusión del hilio contralateral o de parte del mediastino aumentaba la tasa de recidivas intratorácicas del 33 al 69%.

La evidencia de que este tipo de tumor se extiende por infiltración del parénquima pulmonar por contigüidad y la duda sobre la persistencia de enfermedad microscópica después de una respuesta a quimioterapia, también facilitaban la tendencia a cubrir con márgenes adecuados el volumen de enfermedad previo al inicio del tratamiento sistémico. En el trabajo de Mira y Livingston (2), cuando se trataba únicamente el volumen residual después de quimioterapia de inducción, se encontraban la mayoría de recaídas por fuera de los límites del territorio irradiado, considerando de esta manera como respuesta la presencia de enfermedad microscópica en la periferia del campo. Las limitaciones en el tamaño de los campos de trata-

miento descritas en este artículo, publicado en 1980, se justificaban por el hecho de que, de 17 pacientes estudiados con enfermedad limitada, la mayoría de recaídas (5 de 7 casos) se producían fuera del campo de tratamiento. A pesar de todo, se está hablando de volúmenes de irradiación generosos, que cubrían el tumor principal con 1 a 2 cm de margen, el mediastino y ambas fosas supraclaviculares, con una técnica de campos opuestos, anterior y posterior, y planificación mediante radiografías. Las dosis empleadas fueron de 30 Gy en 10 sesiones y, en 9 casos, se administraron 15 Gy adicionales después de un descanso de 2 a 4 semanas. También es destacable el dato de que el 75% de los pacientes murió de complicaciones torácicas atribuibles a la radioterapia.

Este razonamiento, que justificaba grandes volúmenes de irradiación, empezó a cambiar después del análisis retrospectivo de la Clínica Mayo (16), en el que las tasas de recaída locorregional eran equivalentes en los pacientes tratados en función del volumen tumoral previo a la quimioterapia o del volumen posterior a ésta, sin encontrarse tampoco recaídas en los márgenes. El diseño de este estudio estaba basado en la distribución aleatoria de los pacientes que, después de 2 a 3 ciclos de quimioterapia de inducción basada en ciclofosfamida, eran tratados la mitad en función del volumen de enfermedad prequimioterapia y la otra mitad con la adaptación del tratamiento al volumen tumoral posquimioterapia. Este planteamiento mostraba que todas las recidivas intratorácicas se encontraban dentro del campo de irradiación. También los volúmenes eran amplios, estaban basados en una TC de planificación e incluían el volumen tumoral con 15 a 20 mm de margen, el mediastino hasta la región subcarinal, el hilio homolateral y ambas áreas supraclaviculares o, como mínimo, la del mismo lado. La técnica utilizada era de campos opuestos hasta una dosis máxima en médula de 36 Gy, a partir de la cual se empleaban campos oblicuos. La mayoría de pacientes recibieron 45 Gy en tandas de 15 Gy en 5 sesiones, separadas 3 semanas entre ellas; en 8 casos, las dosis fueron de

40 Gy en 2 semanas (5 fracciones de 4 Gy cada una), con un descanso de 3 semanas entre ellas. Los pacientes continuaban el tratamiento sistémico concomitantemente a la irradiación, con una media de 6 ciclos. En este trabajo no existían diferencias respecto a la supervivencia libre de progresión local ni a la supervivencia libre de progresión entre los grupos, incluso separando los pacientes sin respuesta a la quimioterapia inicial y que, en consecuencia, se trataron de forma obligada con unos volúmenes de tratamiento correspondientes a la situación prequimioterapia.

Otra pequeña comunicación realizada por Brodin et al. (1990) analizaba a 53 pacientes entre los que se encontraban neoplasias pulmonares de célula pequeña en su forma limitada como enfermedad extendida (4). Los pacientes recibían 3 ciclos de quimioterapia de inducción seguidos de radioterapia torácica. De los 37 pacientes irradiados, en 24 se definieron volúmenes en función de la situación del tumor prequimioterapia, y en otros 13, para cubrir la situación de la enfermedad después del tratamiento de inducción. De los primeros recayeron localmente 17, todos dentro del campo de irradiación. Entre los pertenecientes al segundo grupo se detectaron 11 recidivas, 9 en el interior del área irradiada, 1 recidiva marginal y 1 fuera del campo de radioterapia. No se informa del número de pacientes con enfermedad limitada o extensa ni tampoco se hace referencia a si las recaídas locales lo fueron en primer lugar o a continuación de otra recaída a distancia. No obstante, más del 80% de las recaídas en los tratamientos más ajustados lo hicieron en el interior de los campos de irradiación.

Aunque ha ido ganando posiciones la tendencia a reducir los volúmenes de tratamiento para administrar de forma segura dosis totales más altas, hay que reconocer que los mejores resultados proceden de estudios que incluían, al menos, el tratamiento de alguna región ganglionar de forma electiva. Los datos de patrones de recaída procedentes de un estudio de fase III del North Central Cancer Treatment Group y de la Clínica Mayo sugerían poco ries-

go de recidiva local a causa de la definición de volúmenes de irradiación después de 3 ciclos de quimioterapia de inducción.

Se ha analizado, en un estudio aleatorio, el volumen que tratar en el carcinoma pulmonar de célula pequeña únicamente. Este estudio, del Southwest Oncology Group (SWOG) (5), analizaba a los pacientes según el grado de respuesta a la quimioterapia. La quimioterapia de inducción consistía en una pauta de 2 meses de duración que incluía múltiples fármacos: vin-cristina, metotrexato, etopósido, doxorubicina y ciclofosfamida. Los pacientes en progresión salían del estudio. Los que obtenían una respuesta completa se separaban de modo aleatorio en dos grupos, y sólo uno de ellos recibía radioterapia torácica amplia, cubriendo la enfermedad tumoral previa al inicio del tratamiento sistémico, el pulmón que presentaba alguna anormalidad radiológica, el mediastino y las áreas supra-claviculares bajas. Después de un descanso de 2 semanas, se reducía la irradiación sobre el tumor a un margen de 2 cm, sin otros cambios en el resto del tratamiento. La técnica empleada era la de campos opuestos anterior y posterior y las dosis fueron de 18 Gy en 10 fracciones (180 cGy por fracción) antes de la interrupción y de 30 Gy en 12 fracciones (250 cGy por fracción) después de ésta. Ambos grupos recibían 4 ciclos adicionales de quimioterapia con ciclofosfamida y etopósido. Por otro lado, los pacientes que obtenían una respuesta parcial o los que presentaban una estabilización de la enfermedad después del tratamiento de inducción, recibían de modo aleatorio radioterapia torácica adaptada, bien al volumen tumoral existente antes de la quimioterapia de inducción, bien al volumen existente después de ésta, basándose siempre en radiografías de tórax y siguiendo el esquema de administración antes mencionado. Finalizado el tratamiento, a todos los pacientes se les administró nuevamente otra combinación de quimioterapia equivalente a la de inducción. El trabajo ofrece dos conclusiones principales: primero, que la irradiación torácica en los pacientes en remisión completa no afecta a la supervivencia global, aunque mejo-

raba el control local; segundo, en los casos de respuesta parcial o estabilización de la enfermedad tras la quimioterapia de inducción, la radioterapia torácica no afectaba a la supervivencia global en función de si ésta se realizaba sobre el volumen previo al inicio del tratamiento sistémico o sobre el volumen reducido.

El último artículo que citaremos es el publicado por Baas et al. (6) y que constituye el primer estudio con un campo de irradiación adaptado al volumen tumoral y a las áreas ganglionares afectadas clínicamente o radiológicamente, usando para ello la planificación por TC. Las dosis prescritas fueron de 45 Gy en 25 fracciones de 180 cGy, empezando la radioterapia a la semana del segundo ciclo de quimioterapia. Ésta última consistía en 4 ciclos de paclitaxel, carboplatino y etopósido. De los 36 pacientes tratados, 6 recidivaron localmente dentro del área irradiada y 19 a distancia, pero sólo se encontraron 2 recaídas aisladas fuera de los campos de tratamiento, una supraclavicular a los 10 meses y otra hiliar a los 18 meses.

Con todo esto, se puede deducir, con la prudencia necesaria, que la radioterapia sobre el volumen tumoral posquimioterapia produce tasas de control local comparables a las que se obtienen con volúmenes mayores.

El cáncer de pulmón de célula pequeña se presenta frecuentemente asociado a adenopatías mediastínicas voluminosas y acompañado muchas veces por áreas de atelectasia del parénquima pulmonar. Esto provoca, como se ha descrito en los párrafos precedentes, que los volúmenes de irradiación descritos en la mayoría de publicaciones hayan sido clásicamente muy amplios, limitando de esta manera las dosis máximas alcanzables y provocando, con técnicas de irradiación simples, unos niveles de toxicidad poco deseables.

No se ha estudiado de forma prospectiva la necesidad de irradiar de forma electiva las áreas ganglionares aparentemente no afectadas. A pesar de ello, los resultados del Intergrupo Norteamericano (7) son los mejores en supervivencia a 5 años publicados hasta la fecha por un grupo cooperativo y se conseguían con una mí-

ma irradiación electiva, sin incluir el hilio contralateral ni las áreas supraclaviculares, a menos que existiera enfermedad masiva mediastínica superior.

Por los datos recogidos en los estudios retrospectivos de radioterapia después de una quimioterapia de inducción, tanto los del estudio de la Clínica Mayo como los del North Central Cancer Treatment Group (3, 8), se puede deducir que la radioterapia se puede administrar a un volumen limitado sin comprometer el control local ni la supervivencia, dado que las recaídas tienden a producirse en el centro del tumor más que en su periferia.

Hay que dedicar cierta atención a las regiones supraclaviculares, que generalmente quedarán fuera de las zonas irradiadas cuando no se realice un tratamiento electivo ganglionar. Esta advertencia es la que comunica De Ruysscher en un trabajo reciente (9), que describe la evolución de una pequeña muestra de pacientes tratados con 45 Gy en régimen de hiperfraccionamiento sobre el tumor con márgenes de 15 mm y sobre las áreas ganglionares afectadas con unos márgenes de seguridad de 10 mm, junto con carboplatino y etopósido administrados conjuntamente a la radioterapia. Las recidivas supraclaviculares del mismo lado aparecen en 3 pacientes de los 27 que formaban parte del estudio, constituyendo el 11%. En todos los casos, el tumor principal se encontraba en el lóbulo superior y presentaban al inicio enfermedad mediastínica contralateral (N3).

Definición de volúmenes de irradiación

Con todo lo aquí descrito, se podría decir que la recomendación de tratamiento con radioterapia debería ser la prescripción de 45 Gy administrados en 3 semanas en régimen de hiperfraccionamiento, como se describe en el trabajo del Intergroup, empezando con el primero de 4 ciclos de quimioterapia con cisplatino y etopósido. Los volúmenes de tratamiento deberían definirse en la TC

de planificación realizada en el momento de la radioterapia.

Las áreas que se recomiendan incluir dentro del volumen de planificación (PTV) en este caso, donde se vería la enfermedad inicial virgen de tratamiento, serían el volumen tumoral con un margen de 15 mm en todas direcciones excepto la craneocaudal que podría aceptarse con un margen de 20 mm en función del recorrido respiratorio, variable según la localización del tumor; y las áreas ganglionares infiltradas, con un margen en todas direcciones de 10 mm. Podría plantearse la irradiación electiva supraclavicular del mismo lado en los tumores de lóbulos superiores y con afectación mediastínica contralateral.

Si se administra quimioterapia de inducción con la intención de reducir los volúmenes de irradiación en casos comprometidos, no siendo un tratamiento basado en la evidencia en el resto de casos, el tratamiento rígido basado en el volumen residual posquimioterapia es un planteamiento razonable, sin que por ello haya evidencia de perjuicio en el control local o en la supervivencia. De todas maneras, si la irradiación se produce de forma tardía, debería revisarse la TC prequimioterápica para incluir las regiones ganglionares inicialmente afectadas dentro de los campos de tratamiento, siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitan.

Controversias en el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET)

Aunque hay autores que recomiendan hacer extensivo el uso de la PET para completar la estadificación del cáncer de pulmón microcítico, no existe en la actualidad evidencia suficiente para incluirlo de rutina en el procedimiento diagnóstico. Los que defienden esta opción lo hacen con la intención de evitar áreas ganglionares afectadas que escapan a la sensibilidad de una TC convencional y que podrían beneficiarse de una irradiación, sobre todo en el mediastino alto o supraclavicular. De los trabajos dis-

ponibles hasta la fecha no se puede evaluar la frecuencia de cambios en la estadificación atribuibles a la PET. Hoy día sigue recomendándose la historia clínica, la exploración física, el análisis de sangre, la TC toracoabdominal, la TC o RM cerebral y la gammagrafía ósea. Otro foco de debate se centra en su utilidad para facilitar la definición de los volúmenes de tratamiento, evitando así tanto la omisión de áreas ganglionares afectadas como la irradiación de zonas sin carga tumoral.

Bibliografía

1. Birch R, Omura GA, Greco FA, et al. Patterns of failure in combined chemotherapy and radiotherapy for limited small-cell lung cancer: Southeastern Cancer Study Group experience. *Monogr Natl Cancer Inst*. 1986;6:265-70.
2. Mira J, Livingston R. Evaluation and radiotherapy implications of chest relapse patterns in small cell lung carcinoma treated with radiotherapy-chemotherapy: study of 34 cases and review of the literature. *Cancer*. 1980;46:2557-65.
3. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994;12(3):496-502.
4. Brodin O, Rikner G, Steinholz L, et al. Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 1990;29:739-46.
5. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodality therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced field radiotherapy in partial responders: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1987;5:592-600.
6. Baas P, Belderbos JSA, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer*. 2006;94:625-30.
7. Turrisi AT III, Glover DJ, Mason BA. A preliminary report concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15: 183-7.
8. Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD, et al. Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1994;12:70-6.
9. De Ruysscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: A phase II trial. *Radiother Oncol*. 2006;80: 307-12.

Parte III

Tratamiento específico del cáncer de pulmón no microcítico

Radioquimioterapia radical

JUAN A. SANTOS MIRANDA, CARMEN GONZÁLEZ SAN SEGUNDO

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Desarrollo cronológico de la radioquimioterapia

Los desalentadores resultados conseguidos con la RT exclusiva en el cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) localmente avanzado, con supervivencias inferiores al 5% a los 5 años, impulsaron la realización de estudios aleatorios que comparaban la radioterapia (RT) clásica (60 Gy en fraccionamiento estándar) con diferentes esquemas de quimioterapia (QT), la mayoría basados en combinaciones con cisplatino. Con cerca de 2.000 pacientes tratados, entre 1984 y finales de la década de 1990, la radioquimioterapia (RQT) se perfiló como el tratamiento estándar de los pacientes con tumores irresecables, con respuestas objetivas entre el 50 y el 70% y supervivencias del 15 al 20% a los 3 años (1).

En la tabla 1 se recogen los principales estudios fase III publicados hasta el momento con esquemas de RQT secuencial. La mayoría de ellos incorporan como esquema de QT una combinación de platino con un alcaloide de la vinca (etopósido, vinorelbina) administrados previamente a la RT, con un número de ciclos que oscila entre 2 y 6. Las respuestas objetivas documentadas (RC + RP) oscilan entre el 50 y el 60%, con una mediana de supervivencia que alcanza los 10-12 meses (1).

Casi simultáneamente con los estudios de RQT secuencial se inició la comparación de la RT exclusiva con protocolos concomitantes de RT y QT, como se realizó en el estudio de la EORTC

publicado en 1992 (2). Si bien los porcentajes de respuestas objetivas presentados en algunos estudios alcanzan cifras del 70%, las medianas de supervivencia se mantienen prácticamente inalteradas (10-16 meses) (tabla 2).

RQT secuencial frente a RQT concomitante

Una vez establecida la indicación, a mediados de la década de 1990 se iniciaron ensayos comparativos entre las dos modalidades de RQT (secuencial frente a concomitante). Con escasas diferencias, parece que la administración concomitante ofrece mejores resultados que los esquemas secuenciales (16 frente a 14 meses de mediana de supervivencia) (3). En la tabla 3 se resumen 5 estudios aleatorios que comparan la RQT secuencial frente a la concomitante. En todos ellos, la dosis de RT —ha oscilado entre los 60-66 Gy (algunos estudios emplean cobaltoterapia)— y el cisplatino ha sido la base de los esquemas de QT. Si bien las cifras de supervivencia a los 2 años superan en algunos estudios el 30%, la mediana de supervivencia rara vez supera los 16 meses.

Aunque las evidencias actuales fundamentan que el tratamiento del CNMP localmente avanzado, irresecable, debe basarse en la combinación de RT y de QT, se desconoce si la secuencia de QT, de inducción o concomitante, es decisiva en términos de beneficio en la supervivencia.

TABLA 1. Principales estudios aleatorios de RQT secuencial frente a RT en estadios localmente avanzados de CNMP

Autor	N	QT	RT (Gy)	Mediana de supervivencia (meses)	SG (2 años) %
Trovo, 1992	62	—	45	11,7	20
	49	CAMP	45	10	18
Mattson, 1998	119	—	55	10,3	15
	119	CAMP	55	11	20
Dillman, 1996	77	—	60	9,7	13
	79	PV	60	13,8	26
Morton, 1988	58	—	60	9,6	12
	56	MACC	60	10,4	23
Le Chevalier, 1994	177	—	65	10	14
	176	VCPC	65	12	21
Soresi, 1988	68	—	50	11	25
	50	CDDP	50	16	38
Sause, 1998	149	—	60	11,4	19
	151	PV	60	13,6	32
Fairlamb, 2005	146	—	50-55	13,2	26
	142	CDDP + *	50-55	13	26

N: número de pacientes. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. Gy: gray. SG: supervivencia global. CAMP: ciclofosfamida, adriamicina, metotrexato, procarbazina. CAP: ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino. MACC: metotrexato, adriamicina, ciclofosfamida, lomustina. PV: cisplatino, vinblastina. VCPC: vindesina, ciclofosfamida, cisplatino, lomustina. CDDP: cisplatino. *: esquemas de poliquimioterapia basados con CDDP.

Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Los metaanálisis del Non-small-cell Lung Cancer Collaborative Group (NSCLC) (4), Marino et al. (5), y Pritchard y Anthony (6), basados en más de 20 ensayos aleatorios, conclúan que el empleo de RT y QT debe ser el estándar de tratamiento en el CNMP considerado irresecable. En los años 2004 y 2006 se han publicado 3 nuevos metaanálisis (7) que analizan sólo los estudios de RQT concomitante (tabla 4). La ganancia de 2 meses de vida y la reducción del riesgo de muerte del 13 al 30%, a los 2 años, son méritos suficientes para abandonar los tratamientos locales exclusivos en los estadios III. Sin embargo, el esquema óptimo sigue siendo objeto de estudio, así como el interrogante del papel de la cirugía tras un tratamiento de inducción con RQT.

Recientemente, la Cochrane Library ha publicado una revisión sistemática sobre el papel de la RQT concurrente, donde analizaba 3 estudios de RQT concomitante frente a secuencial (8). En sus conclusiones, se objetivaba una reducción del riesgo de muerte a los 2 años a favor del tratamiento concurrente (RR: 0,86 [0,78-0,95]; $p < 0,003$), pero a expensas de una mayor morbilidad.

QT de inducción previa a la RQT radical

En los últimos 10 años, se han publicado varios los trabajos con RQT concurrente tras un tratamiento previo de QT. En ellos, el empleo de fármacos con reconocida acción radiosensibilizante, fundamentalmente derivados del platino, se asocia a la RT estándar o hiperfraccionada

TABLA 2. Principales estudios aleatorios de RQT concomitante frente a RT en estadios inoperables de CNMP

Autor	N	QT	RT (Gy)	Mediana de supervivencia (meses)	SG (2 años) %
Soresi, 1988	50	—	50	11	25
	45	CDDP	50	16	40
Trovo, 1992	88	—	45	10,3	20
	85	CDDP	45	10	20
Blanke, 1995	111	—	60-65	11,5	13
	104	CDDP	60-65	10,6	18
Schaake-Koning, 1992	108	—	55	—	13
	98	CDDP (sem)	55	—	19
	102	CDDP (día)	55	—	26
Jeremic, 1996	61	—	64,8 (hx)	8	25
	52	Cb + VP16 (sem)	64,8 (hx)	18	35
	56	Cb + VP16 (c/21 días)	64,8 (hx)	13	27
Cakir, 1904	88	—	64	10	5
	88	CDDP	64	18	23
Groen, 1904	78	—	60	11,7	28
	82	Cb45	60	11,8	20

N: número de pacientes. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. Gy: gray. SG: supervivencia global. CDDP: cisplatino. Cb: carboplatino. VP16: etopósido. sem: semanas; hx: hiperfraccionamiento.

TABLA 3. Principales estudios aleatorios de QT secuencial frente a RQT concomitante en estadios localmente avanzados de CNMP

Autor	N	QT	RT (Gy)	Mediana de supervivencia (meses)	SG actuarial (años)
Furuse, 1999	156	CDDP + VDS + MIT C	56 sc	16,5	15,8 (5)
	158	CDDP + VDS + MIT S	56	13,3	8,9
Fournel, 2001*	103	CDDP + VP16 C	66	16,3	35 (2)
	104	CDDP + VNR S	66	14,5	24
Curran, 2003	201	CDDP + VBL C	63	17,1	26 (3)
	201	CDDP + VBL S	63	14,6	18
Zatloucal, 2003*	52	CDDP + VNR C	60	16,6	18,6 (3)
	50	CDDP + VNR S	60	12,9	9,5
Belderbos, 2007	80	CDDP diario C	66	16,5	39 (2)
	78	CDDP + GMZ S	66	16,2	34

N: número de pacientes. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. Gy: gray. C: concomitante. S: secuencial. sc: split-course. SG: supervivencia global. CDDP: cisplatino. VDS: vindesina. VP16: etopósido. MIT: mitomicina C. VLB: vinblastina. VNR: vinorelbina. En los estudios marcados con *, se administraron 2 ciclos de QT de consolidación tras la RQT.

TABLA 4. Metaanálisis publicados de RQT en cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado

Autor	Años	Tipo de RQT	N.º de ensayos	HR muerte (2 años) (CI 95%)
NSCLG Collaborative Group, 1995	1973-1993	S	22	0,90 (0,87-0,97)
Marino, 1995	1980-1994	S y C *	10	0,70 (0,50-0,90)
Pritchard, 1996	1987-1995	S y C	20	0,97 (0,81-0,84)
Rakovitch, 2004	1988-1999	C	10	0,92 (0,88-0,97)
Rowell, 2004	1988-2004	C	13	0,93 (0,88-0,98)
Auperin, 2006	1992-2004	C (*)	9	0,89 (0,81-0,98)

RQT: radioquimioterapia. HR: hazard ratio. CI: intervalo de confianza. NSCLG: *non-small-cell lung cancer*. S: secuencial. C: concomitante. *: estudios con esquemas basados en platino.

TABLA 5. Estudio del CALGB 39801 comparativo de QT de inducción previa a RQT frente a RQT sola

Grupo	N	Mediana de supervivencia (meses)	SG (2 años)	Respuesta global	Toxicidad G4
Paclitaxel + carboplatino semanal × 7 ciclos + RT 66 Gy	182	12	29%	67%	26%
Paclitaxel + carboplatino cada 21 días × 2 ciclos → paclitaxel + carboplatino semanal × 7 ciclos + RT 66 Gy	184	14	31%	61%	30%

A la QT de inducción: 31%

QT: quimioterapia. RQT: radioquimioterapia. Gy: gray. N: número de pacientes. SG: supervivencia global. G4: grado 4.

con el fin de mejorar el control local. Una vez más, aunque el porcentaje de respuestas se acerca al 70-80%, la mediana de supervivencia rara vez supera los 15 meses. Además, en este grupo se incluye a los pacientes con mala respuesta a la QT de inducción, que no se consideraban candidatos a la cirugía, y a los que son irresecables tras el abordaje quirúrgico.

Con base en los prometedores resultados obtenidos con combinaciones de paclitaxel y carboplatino, los principales grupos cooperativos —RTOG (88-04), CALGB (39801), SWOG (9906), ECOG (E1594-A) y la EORTC (08958)— han iniciado ensayos con esta combinación de forma neoadyuvante seguida de RT están-

dar, hiperfraccionamiento acelerado o RQT concurrente con paclitaxel semanal. Hasta el momento, sólo el CALGB (9) ha publicado sus resultados: la adición de QT de inducción no mejora la supervivencia frente a la RQT radical (tabla 5).

QT de consolidación tras RQT radical

El SWOG (10) ha realizado dos ensayos para analizar el papel de la QT de consolidación con docetaxel en monoterapia tras la RQT radical. Con más de 600 pacientes incluidos, con pla-

cebo en el grupo control, la supervivencia a los 3 años fue del 17%, sin diferencias a favor del grupo de QT. Además, la toxicidad grado 4 fue del 57% en el grupo de QT. El docetaxel sólo se administraba a los pacientes que alcanzaban RC o RP tras la RQT y, de ellos, sólo el 50% completaban el tratamiento programado. A la espera de nuevos estudios, la QT de consolidación tras la RQT se mantiene como un tratamiento experimental (1, 3).

Definición del mejor esquema de RT y de QT en RQT

La definición del mejor esquema de QT y el menos tóxico cuando se combina con la RT, la búsqueda de la mejor secuencia de aplicación de los dos tratamientos así como la dosis y el fraccionamiento más adecuados de RT siguen siendo, todavía hoy, motivos de estudio (1, 3).

Con respecto al mejor esquema de QT, el cisplatino es el fármaco que presenta el mejor índice de resultados (reducción absoluta de la tasa de mortalidad) en los metaanálisis publicados (4-7). Además, la disparidad de esquemas de QT utilizados dificulta el análisis sobre las ventajas de la adición de un segundo e incluso un tercer fármaco.

En lo que a la RT se refiere, no hay datos concluyentes que avalen los fraccionamientos alterados frente al fraccionamiento convencional. En la actualidad, se ensayan esquemas de escalada de dosis hasta 74 Gy, en fraccionamiento estándar, y de 83,8 Gy con hiperfraccionamiento. En todos ellos, la determinación de parámetros dosimétricos que limiten la toxicidad cardiopulmonar y esofágica se considera imprescindible para limitar la iatrogenia radioinducida (11).

RQT en los estadios iniciales

Entre los estudios de la RQT frente a la RT exclusiva en los CNMP estadios III, se han incluido, en algunos ensayos aleatorios, pacientes

con estadios iniciales, con el fin de estudiar si la QT aporta alguna ganancia terapéutica al combinarla con la RT. Aunque la mayoría de los estudios no se diseñaron para resolver el papel de la RQT en los estadios iniciales, algunos trabajos han incluido hasta un 30% de pacientes con estadios I y II. Muchas veces, los resultados no se han estratificado por estadios, y las conclusiones, a favor o en contra, han sido dispares.

Recientemente, el Big Lung Trial (12) comparaba pacientes con RT radical (estadios I-III) frente a RQT. Un 30% (93 pacientes) eran estadios I y II. No se observaron diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos (mediana de supervivencia de 22 y 16,5 meses en estadios I y II, respectivamente). Estos datos, sugeridos también por Cullen (1999) y Sause (2000), rechazan la hipótesis del beneficio de la QT en los estadios iniciales.

Frente a ellos, el estudio de Schaake-Koning (2) concluye que la adición de cisplatino sensibilizante, diario o semanal, a la RT, produce un beneficio en la supervivencia global en todos los estadios, aunque sólo 61 pacientes de los 331 aleatorios (18%) eran estadios iniciales.

Con más de 1.700 pacientes tratados y 6 metaanálisis publicados, las conclusiones sobre los estadios I y II y el tratamiento con RQT con derivados de platino sólo pueden interpretarse como recomendaciones de nivel de evidencia científica modesto, porque se basan en el subanálisis de 96 pacientes únicamente (los resultados del Big Lung Trial no se incluyen en los metaanálisis referenciados). En estos casos, y de forma general, ni la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad mejoran de forma significativa con el empleo de la QT.

Análisis de coste-eficacia de la RQT radical

En 2006, Vergnenegre et al. (13) publicaron los resultados de un análisis comparativo de minimización de costes entre los protocolos de RQT secuencial y concomitante utilizados en los estudios fase III. El mayor capítulo de gastos se cen-

traba en los agentes quimioterápicos y en los generados por ingresos y tratamientos de soporte en el momento de la recaída. Con una media aproximada de 16.000 euros por paciente, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.

El balance entre la carga total de tratamiento y la eficacia, no sólo en lo que se refiere a gasto económico sino a meses de vida en tratamiento activo, a calidad de vida o a morbilidad asociada, son datos imprescindibles de ponderar para conocer el impacto que la RQT tiene en el CNMP localmente avanzado, donde las medianas de supervivencia no sobrepasan, en la mayoría de las series, los 18 meses.

Controversias

Si bien todas las guías internacionales que recogen las recomendaciones de tratamiento en los pacientes con CNMP localmente avanzado apuntan a que la RQT es el tratamiento estándar; publicaciones recientes como la del Big Lung Trial (13), en la que no se observan diferencias significativas entre la RQT secuencial y la RT, obligan a cuestionar aspectos controvertidos, que se resumen a continuación:

- Con más de 20 estudios fase III y 6 metaanálisis, ¿se puede afirmar si existe un esquema estándar y cuál es la combinación más eficaz para recomendar a la mayoría de los pacientes que no participan en un ensayo clínico? Hasta que esta pregunta se responda, no podemos olvidar que la reunión de consenso de 2004 aconsejaba que «una QT basada en platino combinada con RT torácica se considera el tratamiento estándar» (14).
- ¿Qué beneficio demostrado aporta la adición de un segundo fármaco en combinación con el platino a los protocolos de RQT?
- ¿Qué parámetros dosimétricos y que consideraciones radiobiológicas son recomendables en los protocolos asistenciales de RQT? ¿Cómo deben ajustarse los histogramas dosis-

volumen, en lo que se refiere a toxicidad, con la adición de la QT?

- Considerando que en los estadios III la progresión locorregional es superior al 35%, ¿cuál es la consecuencia de retrasar el inicio de la RT en los esquemas secuenciales? ¿Qué debe ofrecerse al grupo de pacientes que progresan tras un esquema de QT de inducción o tras la QT en un protocolo de RQT secuencial?
- Con los resultados actuales con QT de inducción o de consolidación, donde más carga de tratamiento no se ha traducido en mejor supervivencia ni en disminución de la incidencia de metástasis, ¿estaría justificada la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos sin placebo en el grupo control?
- ¿Sería correcto diseñar un ensayo con un grupo de RT exclusiva con escalada de dosis?

Conclusiones

El control locorregional del CNMP localmente avanzado continúa siendo muy pobre a pesar de la RQT. En los estudios de la RTOG, la recidiva locorregional dentro del campo de radiación oscila entre el 56 y el 71%. Esta cifra impulsa el desarrollo de técnicas encaminadas a mejorar los resultados, administrando dosis superiores de irradiación basadas en planificación 3D, modulación del haz de irradiación, radioterapia intraoperatoria, braquiterapia de alta tasa de dosis, fraccionamientos acelerados, como el CHART, o la utilización de nuevos agentes quimioterápicos que aumenten el efecto citotóxico de la RT (15).

Por su parte, la QT, aunque produce un porcentaje apreciable de respuestas, no ha impedido que la diseminación a distancia siga alcanzando cifras próximas al 40% en la mayoría de las series.

Por todo ello, si bien parece unánimemente aceptado que la RQT es el tratamiento estándar del CNMP irresecable, es lógico que los esfuerzos se encaminen hacia la búsqueda del

esquema menos tóxico y más eficaz. La utilización de otros fármacos (16) (docetaxel, gemcitabina, pemetrexed, cetuximab), el empleo de fármacos citoprotectores o de soporte, la valoración de nuevos factores pronósticos (presencia de ADN en el suero, expresión de ERCC, mutación del K-ras, etc.) y la optimización de la técnica de radioterapia, constituyen la base de los ensayos actuales. Su rentabilidad debe basarse no sólo en un estudio de supervivencia y de calidad de vida, sino también en el coste económico y humano que suponen.

Bibliografía

1. Stinchcombe TE, Fried D, Morris DE, Socinski MA. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2006;11:809-23.
2. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:524-30.
3. Farray D, Mirkovic N, Albain K. Multimodality therapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3257-69.
4. Non-small-cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J*. 1995;311:899-909.
5. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 1995;76:723-9.
6. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. *Ann Intern Med*. 1996;125:723-9.
7. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1,764 patients. *Ann Oncol*. 2006;17:473-83.
8. Rowell NP, O'Rourke NP. Quimiorradioterapia concurrente para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *The Cochrane Library* 2005;4:1-38.
9. Vokes EE, Rendon 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.
10. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*. 2003;21:2004-10.
11. Clenton SJ, Fisher PM, Conway J, Kirkbride P, Hatton MQ. The use of lung dose-volume histograms in predicting post-radiation pneumonitis after non-conventionally fractionated radiotherapy for thoracic carcinoma. *Clin Oncol*. 2005;17:599-603.
12. Fairlamb D, Milroy R, Gower N, et al. A randomised comparison of radical radiotherapy with or without chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: results from the Big Lung Trial. *Radiother Oncol*. 2005;75:134-40.
13. Vergnenegre A, Combescure C, Fournel P, et al. Cost-minimization analysis of a phase III trial comparing concurrent versus sequential radiochemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (GFPC-GLOT 95-01). *Ann Oncol*. 2006;17:1269-74.
14. Zielinski CC, Krainer M, Pirker R, et al. Consensus on medical treatment of non-small-cell lung cancer—update 2004. *Lung Cancer*. 2005;50:129-37.
15. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumour control and overall survival in patients with inoperable/ unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:324-33.
16. Azim HA, Ganti KA. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): where do we stand? *Cancer Treat Rev*. 2006;32:630-6.

Radioquimioterapia preoperatoria en los carcinomas de pulmón no microcíticos

M. D. ARNÁIZ FERNÁNDEZ

Hospital Duran i Reynals. Institut Català d'Oncologia.
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Introducción

La cirugía está considerada el tratamiento de elección en los estadios I y II (El y II) de los carcinomas de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), y se utiliza ampliamente en el tratamiento con intención radical de los ElIIA y algunos ElIIB. A pesar de ello, los decepcionantes resultados de la cirugía (CIR) exclusiva en el tratamiento de los tumores pulmonares, con tasas de curación del 60-80% en los estadios I (El), del 40-50% en los ElII y de tan sólo el 10-20% en el ElIIA, han llevado a la búsqueda clínica de tratamientos preoperatorios o posoperatorios que los mejorasen, tanto en esquemas terapéuticos bimodales, con radioterapia (RT) o quimioterapia (QT) preoperatoria, como trimodal, con radioquimioterapia (RQT) preoperatoria.

Sobre la base de análisis retrospectivos de factores pronósticos, el tratamiento preoperatorio busca: a) mejorar los resultados de la cirugía exclusiva, disminuyendo las recaídas locales y las metástasis a distancia, aumentando definitivamente la supervivencia; b) intentar mejorar la resecabilidad, aumentando el número de resecciones completas (R0) (1) habitualmente sólo del 50% con cirugía exclusiva, y c) utilizar la respuesta, tanto tumoral como ganglionar (*downstaging*) para seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse realmente de la resección quirúrgica (2), disminuyendo la mortalidad de una cirugía no útil.

Aunque hay estudios que demuestran cierta mejora en estadios precoces con quimioterapia preoperatoria (3), y que también se ha utilizado la cirugía tras tratamientos neoadyuvantes en casos seleccionados de ElIV (casos con metástasis cerebrales únicas, tratadas también de forma radical) (4), es fundamentalmente en el ElIIB donde la RQT preoperatoria muestra su relevancia (grado de recomendación 1B) (5) y es en el cajón de sastre de los ElIII donde los pobres resultados de la cirugía exclusiva han obligado a la búsqueda de un adecuado tratamiento neoadyuvante, enfrentando el tratamiento trimodal (6) con los resultados de los tratamientos con RQT radical exclusiva (7).

Aunque se necesitan estudios específicos por estadios (El y II, ElIIA y ElIIB) (8), se deberían considerar inicialmente dos situaciones bien diferenciadas de indicación terapéutica preoperatoria: a) tumores apicales pulmonares o del *sulcus*, en los que conseguir preferentemente una correcta resecabilidad, y b) tumores locorregionalmente avanzados, con afectación mediastínica, en los que conseguir una esterilización ganglionar.

En cuanto a los resultados, los datos sobre los tratamientos preoperatorios en los CPCNP se extraen de cuatro grupos de ensayos terapéuticos:

- Los ensayos fase II de QT neoadyuvante, que han demostrado su factibilidad e indicación, con tasas de respuesta elevadas, sin aumento de la morbilidad que comprometa la cirugía ulterior.
- Los escasos ensayos fase III de QT neoadyuvante, con resultados dispares.
- Los ensayos fase II de RQT neoadyuvante, en tumores ocasionalmente más avanzados, en los que también se demuestra la factibilidad del tratamiento trimodal, a expensas de una mayor toxicidad, aún aceptable.
- Los escasos ensayos fase III que comparan, o bien QT frente a RQT preoperatoria, o bien RQT concurrente neoadyuvante a la cirugía frente a RQT concurrente, radical y exclusiva.

Tumores apicales pulmonares o del *sulcus*. Generalidades y tratamiento quirúrgico

Los tumores del *sulcus* son CPCNP de presentación infrecuente (< al 5% de todos los tumores primarios pulmonares), de diagnóstico tardío tras diversas consultas médicas por sintomatología no respiratoria (fundamentalmente dolor en hombro, cuello, escápula, y brazo, con o sin déficit neurológico, siguiendo el dermatoma cubital, y asociado en un 30% de los casos al síndrome de Claude-Bernard-Horner) y de difícil tratamiento por la afectación de las múltiples estructuras próximas al vértice pulmonar (arcos costales superiores, las terminaciones inferiores del plexo braquial —C8-T2—, los vasos subclavios, el ganglio estrellado y/o el cuero vertebral).

Entidad descrita por primera vez por Henry Pancoast en 1932, de causa pulmonar en el 90% de los casos, se consideró un tumor pulmonar incurable hasta 1956, cuando Chardack y MacCallum describieron el caso de un paciente de larga supervivencia, con RT posoperatoria a la cirugía.

El tratamiento quirúrgico precisa, en la mayoría de los casos, un enfoque multidisciplinar torácico, cervical y neuroquirúrgico. Las técnicas qui-

rúrgicas, dependiendo de la localización y de la extensión anatómica del tumor, suelen iniciarse mediante el acceso posterolateral descrito por Shaw y Paulson, el anterior transclavicular de Dartevelle, o la versión transmanubrial de Grunenwald.

La invasión vascular o vertebral, considerada históricamente como una contraindicación a la cirugía, no ha encontrado en la mejora de las técnicas quirúrgicas, con verterectomías únicas o múltiples, o con el reemplazo protésico de los vasos subclavios afectos, una mejora considerable en la supervivencia, respecto a tratamientos no quirúrgicos radicos o RQT.

El concepto de resecabilidad de los tumores apicales pulmonares se basa en la posibilidad de resección completa (R0) más que en la extensión anatómica, factor pronóstico determinante en la mayoría de las series quirúrgicas, con tasas de supervivencia a 5 años entre el 15 y el 36% para resecciones incompletas (R1-R2), y del 25 al 72% para resecciones completas. Son deseables las resecciones radicales tipo lobectomía o neumonectomía, frente a las parciales tipo segmentectomía o segmentectomía ampliada, aún presentes en el 10-20% de las series quirúrgicas, con tasas de supervivencia de tan sólo el 15 al 20% (9).

Otros factores pronósticos para considerar antes de la resección quirúrgica de los tumores apicales son (9): a) el estadio tumoral (IIB frente a III); b) la ausencia de afectación tumoral mediastínica (N0 frente a N+ o N0-1 frente a 2-3), que aconseja la contraindicación quirúrgica con intención curativa ante la persistencia tumoral mediastínica por asociarse a tasas de supervivencia a 5 años inferiores al 10% (10), y c) la ausencia de invasión vertebral, vascular o del plexo braquial, así como una corta presentación del síndrome de Pancoast-Tobias y/o la ausencia del síndrome de Claude-Bernard-Horner.

Además de la afectación mediastínica, también se contraindica claramente la resección quirúrgica ante la presencia de metástasis sistémicas, la afectación del plexo braquial por encima de C8, asociada o no a déficit sensitivo-motor de los nervios mediano y cubital, y la extensión

tumoral al agujero intervertebral o a los tejidos blandos de la base del cuello. Sin embargo, la estadificación N3 por afectación exclusiva supraclavicular homolateral, en ausencia de afectación mediastínica, no constituye una contraindicación absoluta a la cirugía (9).

Las complicaciones de la cirugía están escasamente reflejadas en la mayoría de las publicaciones, con series de un solo centro y largos períodos de reclutamiento. Las tasas de mortalidad oscilan entre el 0 y el 14%, y las de morbilidad entre el 7 y el 38% (9). Las principales complicaciones posoperatorias son comunes a las de la cirugía torácica general, aunque con una mayor incidencia de neumopatía infecciosa y síndromes dolorosos secundarios a las amplias resecciones costales. La mayoría de las complicaciones son secundarias a la extensión de la cirugía a las estructuras adyacentes al tumor.

Tras la cirugía exclusiva, las tasas de recaída local son altas, entre el 50 y el 60%, y las de recaída a distancia entre el 40 y el 80%, semejantes a las del CPCNP localmente avanzado en otras localizaciones.

Por todo ello, la utilización de estrategias terapéuticas con radio y/o quimioterapia preoperatorias se considera indispensable para mejorar los resultados de la cirugía exclusiva.

Papel de la radioterapia preoperatoria

Los tumores apicales han sido los primeros cánceres pulmonares en los que la radioterapia neoadyuvante ha demostrado alguna ventaja respecto a la cirugía exclusiva.

Ya en estudios de la década de 1960, Shaw en 1961, confirmados por Paulson en 1966 —a pesar de las limitaciones secundarias a los grandes campos de irradiación, sin una planificación tridimensional, y con tecnologías anticuadas, en dosis totales entre 30 y 45 Gy—, se evidenció una mejora en la tasa de control local de hasta un 30% y en la supervivencia a 5 años de hasta un 10-15% por encima de lo descrito por la cirugía exclusiva (9).

Por otro lado, series de estudios aleatorios a principios de la década de 1970, como la de Warran (11), con dosis total de hasta 50 Gy, demostraron que, aunque la radioterapia era capaz de esterilizar el tumor torácico, con respuestas completas patológicas de hasta el 27% (23/86 pacientes), no se conseguía demostrar una mejora en la tasa de resecabilidad (1/3 de los pacientes continuaban siendo R1 o R2) ni en la de supervivencia, a expensas de un aumento en la morbilidad quirúrgica (presencia de fistula broncopleural de un 10 frente a un 3%), sin influencia en la mortalidad quirúrgica (12% en ambos grupos). Aunque la mayoría de los estudios de esa época adolecen de fallos tanto en diseño como en su ejecución (12), finalmente concluyeron que la radioterapia preoperatoria no aportaba beneficios en el tratamiento de los CPCNP quirúrgicos o marginalmente quirúrgicos.

Hoy en día, aunque tanto el desarrollo en el diagnóstico (13) como en las técnicas de conformación (14) permitirían administrar dosis superiores a 55 Gy como tratamiento de inducción, no existen estudios de escalada de dosis en radioterapia neoadyuvante (9).

Papel de la quimioterapia preoperatoria

Ensayos fase II de quimioterapia preoperatoria

La mayoría de los estudios incluyen a pacientes con tumores E1IIA, muy heterogéneos, tanto en la extensión tumoral como ganglionar; no siempre histológicamente comprobada, y con objetivos finales de los ensayos muy dispares; se incluyen tanto tumores potencialmente quirúrgicos, en los que la quimioterapia pretende disminuir la tasa de recaída —tanto locorregional como a distancia—, como tumores no quirúrgicos, o marginalmente quirúrgicos, en los que se pretende un aumento de la resecabilidad.

A pesar de todo ello, han conseguido demostrar su factibilidad e indicación, con diferentes

esquemas dependientes del platino de quimioterapia neoadyuvante, con tasas de respuesta elevadas, entre el 50 y el 70% (hasta un 10% de respuestas patológicas completas), sin compromiso evidente de la cirugía ulterior, con tasas de progresión al tratamiento inferior al 10%, ni aumento considerable de la morbimortalidad quirúrgica, con un incremento de probabilidad de supervivencia en los casos de respuesta completa (R0) (8) (tabla 1).

Ensayos fase III de quimioterapia preoperatoria

Se han publicado 4 estudios: 3 de ellos, con escaso numero de pacientes (27, 60 y 60, respectivamente) que incluyen sólo CPCNP EIIIA-N2, y el cuarto, con 376 pacientes afectados de CPCNP en una amplia representación de estadificaciones quirúrgicas El (excluidos los T1N0), ElI y EIIIA.

El estudio de Pass et al. (15), de 27 pacientes, compara CIR más RT posoperatoria (54-60 Gy) frente a QT neoadyuvante a la CIR, esquema etopósido-platino por 2 ciclos, con o sin QT y/o RT posoperatoria, según hallazgos quirúrgicos. El incremento de la supervivencia media, de 15,6 meses frente a los 28,7 del tratamiento neoadyuvante, no tiene significación estadística ($p = 0,095$).

El estudio de Rosell et al. (16, 17), con 60 pacientes, compara CIR exclusiva (con o sin RT posoperatoria) frente a QT neoadyuvante, esquema mitomicina C-ifosfamida-cisplatino por 3 ciclos cada 21 días, más CIR (con o sin RT posoperatoria). El 60% de los pacientes con QT neoadyuvante (18/30) obtuvieron respuesta. La supervivencia media es estadísticamente significativa en el grupo de QT preoperatoria (22 meses frente a 10, $p < 0,005$). Los resultados deben, sin embargo, interpretarse con prudencia, dado el escaso número de la muestra y las dudas sobre la correcta compensación de ambos grupos de la muestra.

Roth et al. (18), en otra muestra de 60 pacientes, compara CIR (con o sin RT posoperatoria) frente a QT neoadyuvante, con ciclofosfamida-cisplatino-etoposido por 3 ciclos cada 28 días, más CIR (con o sin QT y/o RT posoperatoria). Aunque la tasa de respuesta en los pacientes con QT neoadyuvante es, en este caso, sólo del 35%, la supervivencia media es significativamente superior en el grupo de QT preoperatoria (64 frente a 11 meses, $p = 0,008$), con una supervivencia global a 3 años del 56 frente al 15%. Sin embargo, al aumentar el seguimiento, la diferencia de supervivencia media entre ambos grupos es menor (21 frente a 14 meses, $p = 0,048$) (19).

TABLA 1. Ensayos fase II de quimioterapia preoperatoria

Autores	N.º pac.	Estadio	Quimioterapia	Respuesta	SM	SG	Morbimortalidad
Spain RC. Semin Oncol. 1988	31	IIIA-IIIB	MVP	73%	19		
Martini N, et al. MSKCC Ann Thorac Surg. 1993	136	IIIA-N2	MVP	77%	19	17% 5 años	5%
Goldberg, et al. Semin Surg Oncol. 1993	39	IIIA-N2	M-VDN-P	64%	18		
Wagner H Jr. LCSG 881, 1994	26	IIA-N2*, IIIB-T4	MVP	62%	12	27% 4 años	15%
Sugarbaker et al. CALGB 935, 1995	74	IIA-N2*	P-VBL	85%	20	23% 3 años	3,2%

M: mitomicina C. V/VBL: vinblastina. P: cisplatino. VDN: vindesina. SM: supervivencia media (meses). SG: supervivencia global. *: mediastinoscopia.

El estudio francés, multicéntrico, prospectivo y aleatorio, liderado por Depierre, entre 1991 y 1997 (20), incluyó a 376 pacientes, de los que se valoraron 355. Compara CIR (con o sin RT posoperatoria) frente a QT neoadyuvante, con mitomicina C-ifosfamida-cisplatino (esquema discretamente diferente al de Rosell) por 2 ciclos, más CIR (con o sin más QT adyuvante —en tumores con respuesta a la QT pre-CIR—, y/o RT posoperatoria —60 Gy/6 semanas, en pT3pN2 o cirugía incompleta—). Incluidos pacientes con EI (excepto T1N0), II y IIIA, sin estratificar por estadios en la distribución aleatoria, el grupo de QT pre-CIR presenta un mayor número de N2 (40%) que el grupo control (28%). La tasa de respuesta en el de QT fue del 65%, con un 11% de respuestas completas, y sólo un 5,6% de progresión al tratamiento, con lo que el 93,3% de los pacientes pudieron ser operados. El aumento de toxicidad no es significativo ($p = 0,16$), con una mortalidad posoperatoria del 8,9 frente al 5,1% en el grupo de CIR exclusiva, a expensas, sobre todo, de pacientes N2. La tasa de supervivencia, aunque presenta diferencias del 4% a 1 año (73 con CIR frente a 77 con QT previa), del 7% a 2 años (52 frente a 59) y del 11% a 3 años (41 frente a 52), con una estabilización posterior del 10%, no son tampoco significativas ($p = 0,09$). En análisis por subgrupos, el beneficio de la QT se evidencia principalmente en EI y II, y no lo hay en pacientes N2. Finalmente, el grupo de QT presenta una disminución en el riesgo de metástasis, sin diferencias significativas en las recaídas locorregionales.

Papel de la radioquimioterapia preoperatoria

Ensayos fase II de radioquimioterapia preoperatoria

Demostrada ya la superioridad de la RQT sobre la RT como tratamiento exclusivo en los CPCNP localmente avanzados, tanto en el control local como en la supervivencia, numerosos ensayos fase II de RQT neoadyuvante demues-

tran también su factibilidad en tumores del ápex. Se utiliza QT basada en cisplatino o carboplatino, en diferentes asociaciones con 2 o 3 medicamentos. La dosis de RT administrada varía de 30 a 60 Gy. La modalidad de asociación de RQT es variable:

- RQT secuencial, representada por el estudio de Deutsch et al. (21): incluye a pacientes cN2 por tomografía. Tras el esquema de QT con 2 ciclos de carboplatino-etopósido, se administra RT en dosis de 60 Gy en 6 semanas junto a carboplatino semanal. Aunque la tasa de respuesta supera el 60% y la tasa de resección es del 43%, no se consiguen respuestas completas, la tasa de complicaciones letales es de hasta un 11% y la mediana de supervivencia no supera los 15 meses.
- RQT concomitante con RT normofraccionada (tabla 2). Incluye pacientes EI, II, no siempre N2. Los esquemas de QT varían de 2 a 4 ciclos de cisplatino con 5-fluorouracilo, con o sin etoposido o vinblastina, o bien la asociación de cisplatino-etoposido. La dosis de RT varía desde 30-45 Gy en 15 fracciones en 3 semanas, a 45 Gy en 25 fracciones en 5 semanas, o 60 Gy en 30 fracciones en 6 semanas. La tasa de resección puede alcanzar el 73%, con una tasa de respuestas completas de hasta el 20%. La mortalidad quirúrgica es variable según el estudio, del orden de un 10% —excepto el estudio de Langer et al. (22), cerrado prematuramente por una mortalidad del 23%—. La tasa de supervivencia a 3 años puede alcanzar el 40%. Destacan los estudios del Southwestern Oncology Group (SWOG), tanto en presencia como en ausencia de afectación mediastínica. En el estudio SWOG 8805 (23) se citan a 126 pacientes EI, tratados con QT esquema cisplatino-etoposido por 2 ciclos, más RT en dosis de 45 Gy en 5 semanas. La tasa de respuesta es del 59%, con un 85% de resecciones completas en los EI, y del 80% en los EIIB. La supervivencia a 3 años es del 27% para los EI y del 24% para los EIIB. El análisis por subgrupos evidencia que

TABLA 2. Ensayos fase II de quimioterapia preoperatoria

Autores	N.º pac.	Estadio	Quimioterapia	Radioterapia	R0 (%)	SM	SG	Morbi-mortalidad
Faber LP, et al. Ann Torca Surg. 1989	56 + 29	IIIA-IIIIB 80 5	P-5-FU P-5-FU-E	40 Gy/15F 40 Gy/15F	68	22	40% 3 años	5%
Strauss GM, et al. CALGB. 1992	41	IIIA-N2	P-5-FU-VBL	45Gy/15F	61	15,5		15%
Langer CJ, et al. IJ RadiatOBP 1993	13*	IIIA-N2	P-5-FU-E	60Gy/30F	90			50-23%*
Weiden PL, et al. LCSG. 1994	85	IIIA-IIIIB	P-5-FU	30 Gy/15F	34	13		7%
Albain KS, et al. SWOG 8805. 1995	126	IIIA IIIB	EP	45 Gy/25F	70 13 17 ypN+ 9 ypN0 30	13 24% 3 años 44% 3 años 33% 6 años	27% 3 años	6%
Rusch VW, et al. SWOG 9416. 2007	111	N0-1	EP x 2+2	45 GY/25F	75		55% 2 años 41% 5 años	
Kunitoh H, et al. JCOG 9806. 2003			MVC	45 Gy/25F	69		70% 2 años	
Grünenwald, et al. Lung Cancer. 1997	30	IIIB-T4	P-5-FU-VBL	45Gy/30F ⁺	63	15	25% 3 años	6%
Choi NC, et al. J Clin Oncol. 1997	43	IIIA-N2	P-5-FU-VBL	42 Gy/28F ⁺	73	25	37% 5 años	
Eberhardt W, et al. J Clin Oncol. 1998	94	IIIA (52) IIIB (42)	EP x 4	45 Gy/30F ⁺	64	19	31% 4 años 26% 4 años	

P/C: cisplatino. 5-FU: 5-fluorouracilo. E: etoposido/VP-16. VBL: vinblastina. M: mitomicina C.V: vindesina. SM: supervivencia media (meses). SG: supervivencia global. *: cerrado prematuramente. *: bifraccionado.

los pacientes EIIIB por T4 tienen la misma supervivencia global que los EIIIA-N2, y que los N3 la tienen menor. El primer factor pronóstico es el ypN0, con una supervivencia a 3 años del 44%, que se mantiene a los 6 años en el 33% frente al 11% en los ypN+. La mortalidad quirúrgica no supera el 6%. La mayoría de recaídas se producen a distancia, siendo la recaída en el sistema ner-

vioso central la localización única más frecuente. En el estudio SWOG 9416 (6) se tratan a 111 pacientes, en ausencia de afectación mediastínica, con RQT en esquema semejante de cisplatino-etoposido por 2 ciclos antes y después del esquema de RT. El 92% de los pacientes finalizan el tratamiento de inducción; la tasa de respuestas objetivas es del 96%, con una respuesta histopatológica

del 65%, la resección es completa en el 75% de los casos, el control local es del 70% y la supervivencia a 2 y 5 años es del 55 y el 41%, respectivamente. El estudio del Japan Clinical Oncology Group 9806 (24) comunica resultados semejantes con la combinación de QT esquema mitomicina C-vindesina-cisplatino más RT a 45 Gy en 5 semanas, con respuestas objetivas del 60%, resecciones completas en el 69% de los casos y supervivencia a 2 años del 70%.

- RQT concomitante con RT bifraccionada, con la intención de preservar mejor los tejidos sanos, a dosis inferiores a 2 Gy/fracción, mejorando al mismo tiempo la eficacia de la irradiación, al administrar la dosis total en menos tiempo, y disminuyendo el riesgo de reoblación tumoral. El estudio de Grünenthal et al. (25) incluía a 30 pacientes EIIIB(T4), tratados con cisplatino más 5-fluorouracilo y vinblastina, más RT a dosis de 45 Gy en 30 fracciones en 3 semanas. La resección completa se conseguía en el 63% de los casos, con una mortalidad posoperatoria no superior al 6% y una tasa de supervivencia a 3 años del 25%. Eberhardt et al. (26) trataron a 94 pacientes EIIIA (52) y IIIB (42), con un esquema de QT con cisplatino-etoposido por 4 ciclos, y un esquema de RT a dosis de 45 Gy en 30 fracciones en 3 semanas, coincidiendo sólo con el último ciclo de QT. La iatrogenia referida es fundamentalmente hematológica, con leucopenias grado 3 del 48% y grado 4 del 12%, y digestivas con esofagitis grado 3 del 37% y un 3% grado 4, con dos muertes iatrógenas. De los 93 pacientes evaluables, 9 (10%) en respuesta completa y 51 (54%) en respuesta parcial, pudieron ser operados; de ellos, 24 presentaban respuesta completa patológica. La tasa de supervivencia a 4 años fue del 31% en los EIIIA y del 26% en los IIIB, y claramente diferente si presentaban o no respuesta a la neoadyuvancia (46 frente al 11%). Tras finalizar la QT, y previa a la CIR, se realizaba una irradiación holocraneal profiláctica a dosis de 30 Gy en 3 semanas, consiguiendo que sólo un 3% de los

pacientes presentasen metástasis cerebrales. Toxicidad semejante refiere el estudio de Choi et al. del Massachusetts General Hospital (27), en el que 43 pacientes EIIA-N2 por mediastinoscopia se trataban con QT en esquema de cisplatino con 5-fluorouracilo y vinblastina por 3 ciclos, más RT bifraccionada a dosis de 42 Gy concomitante de inicio. El downstaging alcanzado en el 67% del total de pacientes, con un 10% de EIIIA-N2 pasados a E0, un 24% a E1 y un 33% a EII, se presenta de nuevo como determinante para la supervivencia. La tasa de supervivencia a 5 años del 37% era de hasta el 60% en los pacientes E0 tras la neoadyuvancia. En este estudio, y en ausencia de irradiación holocraneal, se informa de un 25% de recaídas locales, un 30% de metástasis cerebrales como única recaída, y un 50% de metástasis a distancia.

Ensayos fase III de radioquimioterapia preoperatoria

No existen publicaciones definitivas. La comunicación de Fleck et al. (28), en forma de *abstract*, se refiere a 96 pacientes EIIIA-N2 o IIIB-T4, en los que compara QT neoadyuvante con mitomicina C-vinblastina-cisplatino por 3 ciclos, frente a RQT preoperatoria esquema cisplatino con 5-fluorouracilo e irradiación a dosis de 30 Gy en 3 semanas. La cirugía se realizaba antes de las 12 semanas del inicio del tratamiento. Se complementaba con 3 ciclos adicionales de QT esquema EP, más RT 30 Gy en pacientes con tumor residual tras la cirugía. Las tasas de respuesta objetiva comunicadas son del 44 y 67% ($p = 0,02$), la tasa de resección de 31 y 52% ($p = 0,03$), la supervivencia media de 12 y 18 meses, y la supervivencia libre de progresión a 3 años del 21 y el 40% ($p = 0,04$), siempre respectivamente. Aunque el esquema terapéutico, sobre todo la RT, pueda considerarse subóptimo, el hecho de que el estudio no demuestre un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión, pero sí de la tasa de respuesta objetiva y de la resecabilidad, permite sostener la hipótesis de que la RQT mejo-

ra la tasa de resección completa frente a la QT preoperatoria exclusiva. No se conocen datos a largo plazo de la supervivencia.

El estudio de Albain et al., del Intergrupo Americano (RTOG 9309) (7), sobre 396 pacientes ElIIA-N2, también se presenta en forma de abstract. Compara RQT concurrente, esquema EP por 2 ciclos más RT 45 Gy, neoadyuvante a la cirugía, para realizar a las 4-6 semanas de finalizar el tratamiento (con 2 ciclos más de QT posoperatoria, con el mismo esquema), frente a RQT concurrente, radical y exclusiva, esquema EP por 2 ciclos más RT 61 Gy. La rama de cirugía presenta una mayor mortalidad por tratamiento (7,9 frente a 2,1%), particularmente alta en las pneumonectomías (26%), aunque con evidencia de respuesta completa patológica del 18%, y *downstaging* ganglionar del 46%. La supervivencia libre de progresión es también significativamente mejor en la rama quirúrgica, con menos recaídas locales (15 frente al 28%), aunque sin diferencias en la supervivencia global ni a 3 (30% para los dos grupos) ni a 5 años (27,2 frente a 20,3%; $p = 0,10$), excepto en los pacientes con respuesta completa patológica, que alcanzan una supervivencia a los 5 años del 41% ($p > 0,0001$). Analizado el subgrupo de mejor pronóstico en la rama quirúrgica, se confirman como pacientes con excelente PS y función cardiopulmonar, con diagnóstico patológico del mediastino, pero sin enfermedad *bulking* superior a 4 cm.

Conclusiones

Se necesitan estudios específicos por estadiificación, principalmente ElIIB, IIIA y IIIB. A pesar de la heterogeneidad en las modalidades terapéuticas y en la metodología de los estudios presentados, que explicaría la heterogeneidad de los resultados, se demuestra la factibilidad de la RQT preoperatoria como mejor opción terapéutica, tanto en ausencia de enfermedad mediastínica, para mejorar la tasa de resección completa, como en presencia de N2 no *bulking*, para alcanzar el *downstaging* ganglionar.

Los regímenes de inducción con altas dosis de cisplatino y RT a dosis de 45-50 Gy, parecen los más recomendables, por su buena tolerancia y respuesta y su morbimortalidad aceptable. Cabe investigar la asociación de quimioterápicos modernos con una RT de inducción, con técnicas de conformación, a dosis > 55 Gy.

La toxicidad, en relación creciente con la estadiificación tratada, es superior en la pneumonectomía, principalmente derecha, con un riesgo de fistula importante, que puede prevenirse con técnicas de recubrimiento del muñón por equipos quirúrgicos entrenados.

Como la recaída en el sistema nervioso central es la localización única más frecuente, debería plantearse la indicación de RT holocraneal profiláctica en los pacientes R0.

Bibliografía

1. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman N, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumour. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:1440-5.
2. Detterbeck FC, Jones DR, Rosenman JC. Pancoast tumours. En: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 233-43.
3. Pisters KM, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000.
4. Joshua R, et al. *Columbia Presbyterian MC. Ann Thorac Surg*. 2004.
5. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2.^a ed. *Chest*. 2007;132: 243-65, 266-76, 290-305.
6. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long-term results of SWOGT 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 2007;25:313-8.
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). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23:S624.
8. Milleron B, Mornex F, Martín E, Epaud C, Massiani MA. La chimiothérapie et la chimioradiothérapie pré-

- opératoires des cancers bronchiques non à petites cellules. *Cancer Radiother.* 2002;6 Suppl 1:105-13.
9. Girard N, Mornex F. Traitement des tumeurs de l'apex: un modèle de stratégie multimodale dans les cancers bronchiques localement évolués. *Cancer Radiothe.* 2007, doi: 10.1016/j.canrad.2006.11.004.
10. Rami Porta R, Mateu Navarro M, Serra Sitjans M, Hernández Ramírez H. Remediastinoscopy: comments and update results. *Lung Cancer.* 2003;42: 363-4.
11. Warran J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer.* 1975;36:914-25.
12. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence? *Radiother Oncology.* 2007; 83:203-13.
13. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y, et al. Tomographie par émission de positons et détection en coïncidence (TEDC) et recalage d'images de simulation virtuelle par tomodensitométrie. Impact sur la planification de la radiothérapie conformatrice des cancers bronchiques non à petites cellules. *Cancer Radiother.* 2005;9:305-15.
14. Komaki R, Liu H, Mursched H. IMRT for lung cancers. En: Chao KSC. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
15. Pass HI, Pogrebniak HW, Syeinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:992-8.
16. Rosell R, Gómez Codina J, Camps C, Mestre J, Padilla J, Canto A, et al. A randomized trial comparing pre-operative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:153-8.
17. Rosell R, Gómez Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1999;26:7-14.
18. Roth JA, Fosella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86: 673-80.
19. Roth JA, Atkinson EN, Fosella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998;21:1-6.
20. Depierre A, Milleron B, Moro D, Chevre S, Quoix E, Lebeau B, et al. Phase III trial of neo-adjvant chemotherapy (NCT) in resectable stage I (except T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): the French experience. *J Clin Oncol.* 2001;20:247-53.
21. Deutsch M, Crawford J, Leopold K, Wolfe W, Foster W, Hemdon J, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged IIIA non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1994;74:1243-52.
22. Langer CJ, Curran WJ, Sélér SM, Catalano R, Fowler W, Blankstein K, et al. Report of phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with radical thoracic irradiation (60 Gy), infusional fluorouracil, bolus cisplatin and etoposide for clinical stage IIIB and bulky IIIA non- small cell cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:469-78.
23. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Long-term survival after concurrent cisplatin/etoposide (PE) plus chest radiotherapy (RT) followed by surgery in bulky, stages IIIA(N2) and IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): 6-years outcomes from Southwest Oncology Group study 8805 (abstrac). *Proc ASCO.* 1999;18:A467.
24. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Ishizuka N, Tsuchiya R, Ichinose Y, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in pancoast tumors: initial report of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9806). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:634 (abstrac).
25. Grünenwald D, Le Chevalier T, Arraigada R, Le Pechoux C, Baldeyron P, Bretet JJ, et al. Results of surgical resection in stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) after concomitant induction chemoradiotherapy. *Lung Cancer.* 1997;18 Suppl 1:73.
26. Eberhardt W, Wilke H, Stamanis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al.. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-34.
27. Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, et al. Potential impact on survival of improved tumour downstaging and resection rate by pre-operative twice daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:712-22.
28. Fleck J, Camargo J, Godoy D, Teixeira P, Graga-Filho A, Barletta A, et al. Chemoradiation therapy alone versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer. Preliminary report of a phase III, randomised trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1993;12:333.

Estado actual de la radioterapia posoperatoria

NÚRIA FARRÉ, MARGARIDA MAGEM*, GERARD GÓMEZ DE SEGURA, CINTA PALLARÉS*

Servicio de Oncología Radioterápica. * Servicio de Oncología Médica.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción

Cada año, en todo el mundo se diagnostica cáncer de pulmón a cerca de 1 millón de personas (1). El 80% de ellas presenta cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Al considerar todos los estadios juntos, la tasa de supervivencia a los 5 años no excede el 14%, y la mayoría de supervivientes son pacientes con resección quirúrgica del tumor. La cirugía, considerada la mejor opción terapéutica, sólo puede realizarse en aproximadamente el 30% de los pacientes, y aun en este seleccionado grupo de

pacientes existe un alto riesgo de fracaso local y de metástasis a distancia.

La metástasis a distancia constituye la mayor causa de recaída en la neoplasia pulmonar, y es de entre el 10 y el 20% en estadios I y llega a más del 40% en estadios III. El fallo local, a diferencia de la metástasis, es poco habitual en estadios iniciales y común en estadios III, donde puede alcanzar, según las series, a más del 40% (tabla 1). Por esta razón, los tratamientos adyuvantes, como la quimioterapia y la radioterapia, han sido valorados a lo largo de los años para mejorar su pronóstico.

TABLA 1. Modelos de recaída después de cirugía

	Estadio	Fallo local (%)	Metástasis (%)
Pairolero	T1N0	6	6
	T2N0	6	23
Feld	T1N0	9	17
	T2N0	11	30
Laffite	T2N0	14	26
Lung Cancer Study Group	N1/N2	20	30
Sawyer	T1-2N0	15	17
Stephens	T1-2N1	49	64
	T1-2N2	41	70
Medical Research Council	T1-2N2	47	67

Modificado de Erman et al. (2).

Se han implicado diversos factores pronóstico en el fracaso local y/o a distancia; los de mayor relevancia han sido el estadio, el número y niveles ganglionares afectados, el sexo, la edad y finalmente, aunque no de manera concluyente, el tipo de cirugía mediastínica practicada. De todos ellos, el estadio T y las áreas ganglionares afectadas —ya sea N0, N1 o N2— son los factores que mejor determinan el pronóstico del paciente y que, por lo tanto, tienen una mayor implicación en los tratamientos adyuvantes.

Quimioterapia adyuvante. Revisión de la literatura

El beneficio de la quimioterapia adyuvante, basada en esquemas que incluyen el cisplatino, se ha confirmado en numerosos ensayos clínicos realizados en los últimos 5 años, aunque durante décadas ha sido largamente estudiado.

En las décadas de 1970 y 1980 se iniciaron varios ensayos aleatorios que investigaron el papel de la quimioterapia tras la cirugía en estadios I-III, sin encontrar ningún beneficio a favor de la quimioterapia.

En 1995, se publicaron los resultados del primer metaanálisis de quimioterapia adyuvante que incluía 14 ensayos aleatorios: 5 ensayos evaluaban regímenes de quimioterapia con agentes alquilantes y 8 con quimioterapia basada en platino. En este segundo grupo se observó una reducción del riesgo de muerte del 13%, que suponía un beneficio en la supervivencia del 5% a 5 años, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,08$) (3).

Posteriormente, se han presentado 6 amplios ensayos clínicos fase III de quimioterapia adyuvante con combinaciones de platino, todos ellos con un número importante de pacientes aunque con criterios de inclusión heterogéneos respecto al estadio clínico; 3 ensayos han demostrado un beneficio en supervivencia a favor de la quimioterapia.

El ensayo BLT (Big Lung Trial) estudia el papel de la quimioterapia basada en platino en todos los estadios de CPNM. El análisis de los 381 pa-

cientes operados para recibir quimioterapia complementaria de modo aleatorio no mostró diferencias en supervivencia global ni en supervivencia libre de progresión, si bien existía una tendencia favorable a la quimioterapia (4).

El ensayo ALPI (Adjuvant Lung Project Italy) incluyó a 1.209 pacientes con CPNM estadios I-III A que recibieron de modo aleatorio 3 ciclos de quimioterapia con mitomicina C, vindesina y cisplatino, u observación tras la resección completa. Los pacientes podían recibir radioterapia complementaria en ambos grupos. El estudio no mostró diferencias significativas en supervivencia (HR = 0,96; $p = 0,589$), con un aumento absoluto de la supervivencia a los 2 y 5 años del 1% a favor de la quimioterapia. Sólo el 69% de los pacientes completó el tratamiento de quimioterapia, por lo que los autores concluyeron que estudios futuros deberían explorar tratamientos más efectivos (5).

El estudio CALGB 9633 estudia la eficacia de la quimioterapia adyuvante en pacientes con CPNM en estadio IB. Un total de 344 pacientes recibieron de forma aleatoria 4 ciclos de carboplatino-paclitaxel u observación. La supervivencia global a 4 años mostró un beneficio significativo en supervivencia a favor de la quimioterapia complementaria (71 frente a 69%). Sin embargo, la actualización de los resultados a 6 años no evidenció diferencias significativas en supervivencia excepto para los tumores mayores de 4 cm (HR: 0,66; $p < 0,004$) (6, 7).

El estudio IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) analiza el impacto en la supervivencia de 3-4 ciclos de quimioterapia adyuvante con cisplatino y etopósido o un derivado de vinca en estadios I-III; se permitía radioterapia según criterio de cada centro. Se incluyeron 1.867 pacientes de los 3.300 previstos. La supervivencia a 5 años fue del 44,5% en el grupo de quimioterapia y del 40,4% en el de control (beneficio absoluto 4,4%; $p < 0,03$; HR: 0,86); también se encontraron diferencias significativas para la supervivencia libre de enfermedad, recidiva local y a distancia. Los autores concluyen que la quimioterapia adyuvante con cisplatino debe

considerarse como parte del tratamiento estándar en el CNMP (8).

En el año 2004 se publicó un nuevo metaanálisis basado en los 11 ensayos clínicos aleatorios realizados tras la publicación del metaanálisis de 1995, con un total de 5.716 pacientes. La quimioterapia adyuvante mostró un beneficio en supervivencia frente a la cirugía sola (HR: 0,872; $p = 0,001$) (9).

El estudio NCI-C JBR.10 analiza el impacto en la supervivencia de la quimioterapia adyuvante en CNMP estadios IB-II (excluyendo T3N0). Un total de 482 pacientes fueron clasificados para recibir de modo aleatorio 4 ciclos de cisplatino-vinorelbina u observación. La mediana de supervivencia fue mayor en el grupo de quimioterapia (94 meses frente a 73; HR: 0,69; $p = 0,04$). La supervivencia a 5 años fue del 69 y 54%, respectivamente ($p = 0,03$). Los autores concluyen que la quimioterapia adyuvante con cisplatino-vinorelbina mejora la supervivencia en estadios IB-II de CNMP tras resección completa (10).

El estudio ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) estudia el efecto de la quimioterapia adyuvante con cisplatino-vinorelbina en la supervivencia en pacientes con CNMP estadios I-IIIA; se incluyeron a 840 pacientes y se permitía la radioterapia según criterio de cada centro. El estudio muestra un beneficio absoluto en la supervivencia a 5 años (8,6%) para el grupo de quimioterapia adyuvante, que se mantenía a 7 años (8,4%), y se beneficiaban todos los estadios, aunque en el estadio IB no era significativo. Los autores concluyen que la quimioterapia adyuvante con cisplatino-vinorelbina aumenta la supervivencia en pacientes operados de CNMP con resección completa estadios IB-IIIA (11).

Por último, el metaanálisis LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) publicado en 2006 tiene como objetivo identificar que grupos de pacientes obtienen un mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante. Incluye 5 ensayos clínicos (aleatorios) con quimioterapia basada en cisplatino en pacientes con CPNM tras resección completa. Con una mediana de seguimiento de 5 años,

se observa un beneficio absoluto en supervivencia del 4,2% a favor de la quimioterapia (HR: 0,89; $p < 0,005$). El beneficio es mayor en pacientes con estadios II y III, mientras en el estadio IA podría tener un efecto negativo (HR: 1,41), y no parece beneficiar a pacientes con estadio IB (HR: 0,93 [0,78-1,10]) (12).

En resumen, la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino tras la resección completa debe considerarse actualmente parte del tratamiento estándar en los pacientes con CPNM estadios II y III según los resultados de los estudios aleatorios de quimioterapia complementaria IALT, JBR.10 y ANITA. Los esquemas que contienen cisplatino son los que han demostrado un mayor beneficio en la supervivencia, si bien el carboplatino puede ser una alternativa en pacientes en los que cisplatino esté contraindicado. El papel de la quimioterapia adyuvante en el estadio IB es dudoso, aunque puede considerarse en casos seleccionados de pacientes con tumores mayores de 4 cm.

Radioterapia adyuvante. Revisión de la literatura

El objetivo de la radioterapia posoperatoria después de una resección completa en el CPCNP es erradicar la enfermedad microscópica residual (tumoral y/o ganglionar). La enfermedad subclínica en esta situación puede localizarse en el límite de resección bronquial, en el lecho tumoral en caso de enfermedad localmente avanzada y en la región hilar y/o mediastínica (tabla 2). El tratamiento de las áreas en riesgo debería incrementar el control local y teóricamente también la supervivencia, como se ha demostrado en otras localizaciones tumorales, como la mama, los tumores de cabeza y cuello y el recto.

El rango de beneficio observado con la quimioterapia oscila entre el 4 y el 10%, según las series, de incremento absoluto en la supervivencia a 5 años. Sin embargo, incluso después de una resección completa y quimioterapia adyuvante, entre el 20 y el 40% de los pacientes

TABLA 2. Porcentajes de riesgo de compromiso ganglionar según la localización del tumor primario

Nivel ganglionar	N.º	Localización tumoral			
		LSD	LMD + LID	LSI	LII
Mediastino superior	1	9	3	0	0
Paratraqueal	2	40	31	3	0
Pretraqueal					
Retrotraqueal	3	73	47	29	0
Mediastino anterior					
Traqueobronquial	4	36	28	17	13
Subaórtico	5	—	—	71	13
Paraaórtico	6	—	—	43	25
Subcarinal	7	36	69	20	38
Paraesofágico	8	9	11	3	50
Ligamento pulmonar	9	2	6	6	13

LSD: lóbulo superior derecho. LMD: lóbulo medio derecho. LID: lóbulo inferior derecho. LSI: lóbulo superior izquierdo. LII: lóbulo inferior izquierdo.

aún presentan fallo local, razón por la que el papel de la radioterapia adyuvante ha recobrado interés en los últimos años.

Durante más de 40 años, la radioterapia posoperatoria se ha evaluado por medio de largas series de estudios aleatorios y otros tantos retrospectivos sin obtener una clara conclusión acerca de su eficacia.

El metaanálisis PORT (Meta-Analysis Trialists Group) (13), publicado en 1998, analizó a 2.128 pacientes de 9 ensayos aleatorios entre los años 1965 y 1995. Correspondían a estadios I-IIIa que habían recibido radioterapia o bien observación después de la resección completa pulmonar. El metaanálisis concluyó que la radioterapia posoperatoria (RTPO) tenía un efecto perjudicial sobre la supervivencia global de los pacientes, con una reducción de la supervivencia a 2 años del 7% y un incremento del riesgo relativo de muerte del 21% para el grupo que la había recibido. Analizando el riesgo relativo de muerte según compromiso mediastínico, la RTPO era especialmente perjudicial para los pN0 con un RR 1,41 y para los pN1 con un RR 1,21; sin embargo, para N2, el RR 0,96, con lo que el

papel de la RTPO, que presentaba una elevada tasa de recidiva local, continuaba sin quedar aclarado. En cuanto al control local, en el grupo que habían efectuado RTPO se observó una reducción relativa del 24% de la tasa de recidiva local para todos los estadios. Este metaanálisis ha recibido numerosas críticas, principalmente debidas a que está basado en estudios de las décadas de 1970 y 1980, en que se utilizaron técnicas de radioterapia hoy consideradas inadecuadas y que pudieron contribuir a una mayor morbilidad y mortalidad en el grupo de radioterapia posoperatoria. En 2005, Burdett, publicó una puesta el día del metaanálisis que incluía un estudio más pero que mostraba unos resultados similares al metaanálisis inicial.

Recientemente, en 2006, Lally et al. (14) han publicado un interesante estudio retrospectivo, revisando la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Database) y analizando a 7.465 pacientes intervenidos entre los años 1988 y 2002 por una neoplasia pulmonar; y que posteriormente habían recibido RTPO, o bien sólo se había efectuado seguimiento; los resultados muestran que no hay diferencias significativas en la super-

vivencia global entre los pacientes que recibieron RTPO o no lo recibieron y analizando la supervivencia según el grado de afectación mediastínica. En el grupo que recibió RTPO se constató una disminución de la supervivencia del 17% y del 9% para los pN0 y pN1, respectivamente, mientras que hubo un incremento del 15% para los pN2, concluyendo que la RTPO no debería efectuarse en los pN0-N1 y que, aunque debería confirmarse en un estudio aleatorio, la RTPO podría incrementar la supervivencia en los pN2.

Hasta finales de la década de 1990, los estudios publicados correspondían mayoritariamente a estudios retrospectivos o bien prospectivos aleatorios con escaso número de pacientes y tratamientos no homogéneos, con lo cual sus conclusiones deben ser valoradas con cautela. A partir de esta fecha y a la luz de los resultados positivos obtenidos con tratamientos adyuvantes con quimioterapia, aparecen publicaciones interesantes de tratamientos adyuvantes con quimioradioterapia.

El grupo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) publicó en el año 2000 (15) un estudio fase III en el que 448 pacientes, con estadio quirúrgico II-IIIa, después de una resección pulmonar completa, recibieron radioterapia de forma aleatoria, con dosis de 50,4 Gy a 1,8 Gy/sesión, o bien el mismo esquema de radioterapia concomitantemente con 4 ciclos de cisplatino-etopósido. Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, control local o mortalidad asociada al tratamiento entre los dos grupos de tratamiento. Los autores concluyeron que su esquema de quimioterapia administrada concomitantemente con la radioterapia no prolongaba la supervivencia ni el control local respecto al grupo tratado con radioterapia sola.

El IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group) (8), ya citado previamente, analizó a 1.867 pacientes con estadios I-II-IIIa en los que se había practicado una resección completa pulmonar y fueron distribuidos a seguimiento o bien a 4 ciclos de poliquimioterapia (PQT) con esquemas que incluían el cispla-

tino. La administración de radioterapia se dejó a criterio de cada centro, de manera que la recibió un 25% de los pacientes en ambos grupos. Los resultados mostraron un beneficio estadísticamente significativo en el grupo que había recibido PQT frente al que efectuó seguimiento, tanto en supervivencia global a 5 años (44,5 frente a 40,4%) como en supervivencia libre de enfermedad (39 frente a 34,3%). Se analizó la supervivencia en el subgrupo de pacientes que, además de poliquimioterapia, habían recibido RTPO, no observándose ninguna diferencia significativa frente a los que no la habían recibido.

El grupo ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) (11) ha publicado recientemente un estudio fase III en el que resulta interesante valorar el papel de la RTPO; en él, 840 pacientes con estadios Ib-IIIa después de una resección completa pulmonar fueron sometidos a observación o a tratamiento adyuvante con 4 ciclos de PQT (cisplatino + vinorelbina). La administración de RTPO se dejó a criterio de cada centro, de manera que en el grupo control la recibieron 144 pacientes y en el grupo de PQT, 88. Los resultados mostraron un incremento de la supervivencia del 8,6% para los estadios II y IIIa del grupo de la PQT, frente al grupo control, sin observarse beneficio para el estadio Ib. En el análisis, según el subgrupo de tratamiento y el nivel de afectación ganglionar, se observó que el esquema más favorable para los N1 era el tratamiento adyuvante con PQT, y para los N2, el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia (tabla 3).

TABLA 3. Porcentaje de supervivencia a 5 años según el esquema de tratamiento

	N1	N2
Cirugía	31,4	16,6
Cirugía + RTPO	42,6	21,3
Cirugía + PQT	53	34
Cirugía + PQT + RTPO	40	47

Modificado de Erman et al. (2).

Indicaciones actuales de la RT posoperatoria

Actualmente, y basándonos en el nivel de evidencia tipo 1, los pacientes sometidos a resección completa del tumor primario pulmonar y con compromiso mediastínico pN0 y pN1 no deberían ser tratados con radioterapia adyuvante de manera sistemática; mientras que para los pacientes con compromiso mediastínico pN2, aunque algunos estudios publicados parecen demostrar la eficacia de la RTPO en cuanto a control local y a supervivencia, no se ha publicado ningún estudio fase III que así lo confirme. Por tanto, es imprescindible reevaluar el papel de la radioterapia posoperatoria en la era del desarrollo tecnológico de la radioterapia y de nuevas dianas terapéuticas en los pacientes intervenidos de una neoplasia pulmonar y con elevado riesgo de fallo locorregional.

Perspectivas de futuro

Las perspectivas de futuro en el tratamiento adyuvante del CPCNP se centran en dos puntos:

1. Investigación básica, mediante la identificación de marcadores moleculares predictivos de respuesta y de toxicidad, que permitan aislar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante, así como de pacientes en los cuales la RTPO podría inducirles mayor morbilidad.

Se conoce desde hace varias décadas que pacientes sometidos a una misma modalidad de irradiación torácica desarrollan distintas toxicidades. La base molecular de esta variabilidad interindividual se está estudiando en los últimos años, y parece ser una de las técnicas más prometedoras el análisis de polimorfismos en diferentes grupos de genes implicados en la fibrosis pulmonar (16). Se ha publicado que polimorfismos o valores de expresión en células tumorales de los genes XRCC tienen implicaciones en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón

tratados con radioterapia (17). Otros polimorfismos, como los ERB/Raf-1/RAS, AKT o EGFR, también se han asociado a la radioterapia.

2. Sensibilización de la comunidad científica internacional para llevar a cabo un extenso estudio fase III multicéntrico, en la era de la radioterapia conformada 3D, que permita clarificar el papel de la radioterapia adyuvante en esta patología tan prevalente.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray Fl, Devessa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001; 37 Suppl 18:S4-66.
2. Erman M, Moretti L, Soria JC, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(4):315-21.
3. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
4. Waller D, Peake RJ, Stephens NH, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:173-82.
5. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1453-61.
6. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; abstr 7019.
7. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006; Part I: abstr 7007.
8. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-60.
9. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-

- cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2004;22(19): 3860-7.
10. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-97.
11. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al.; Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage Ib-IIIA non-small-cell lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7: 719-27.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Le Chevalier T. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006; Part I: abstr 7008.
13. PORT Meta-analysis Trialists Group: postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine controlled trials. *Lancet.* 1998;352:257-63.
14. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006; 24:2998-3006.
15. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2000;343:1217-22.
16. Dikomey E, Borgmann K, Peacock J, Jung W. Why recent studies relating normal tissue response to individual radiosensitivity might have failed and how new studies should be performed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56,4:1194-200.
17. Yoon SM, Hong Y, Park HJ, et al. The polymorphism and haplotypes of XRCC1 and survival of non-small-cell lung cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):885-91.

Papel de la irradiación craneal profiláctica en el carcinoma no microcítico de pulmón

MANUEL CAEIRO MUÑOZ, JOAQUÍN CASAL RUBIO*, PILAR MARCOS PÉREZ,
CARLOS GRANDE VENTURA*, VÍCTOR MUÑOZ GARZÓN, GERARDO HUIDOBRO VENCE*

Servicio de Oncología Radioterápica (Medtec). *Servicio de Oncología Médica.
Hospital Meixoeiro. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Vigo

Introducción

Los estudios epidemiológicos publicados en el año 2003 informan que se diagnosticaron 171.900 casos de cáncer de pulmón en los Estados Unidos. El número de fallecimientos registrado en ese mismo año fue de 157.200. En la Unión Europea, las cifras fueron aún mayores, 187.000 nuevos casos de cáncer de pulmón, que constituyeron un tercio del total de los cánceres. El carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP) constituye el 80% del total de cánceres de pulmón; del 60 al 65% de éstos son localmente avanzados (CPCNPLA) y diseminados, estadios III-IV y, por lo tanto, no tratables quirúrgicamente (1-3).

Historia natural de las metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales (MC) son hallazgos de autopsia en los cánceres de pulmón. Constituyen un lugar de fracaso inicial tras tratamiento entre el 15 y el 30% de los casos. En muchas ocasiones es la única localización metástásica fuera del tórax (4). Hay dos trabajos interesantes publicados sobre la incidencia de MC en los hallazgos de necropsia y su distribu-

ción según el tipo histológico. El primero de ellos es el de Line y Deeley (1971): en un análisis *post mortem* en 680 casos obtuvieron una distribución de carcinomas de célula pequeña del 42%; de los carcinomas de célula no pequeña, 39% adenocarcinomas, 24% indiferenciado de célula grande y 17% escamosos (1, 5). El segundo trabajo, de Cox et al. (1981), también trataba de un análisis *post mortem* de 300 casos; la distribución de carcinoma de célula pequeña fue del 70% y, de los carcinomas de célula no pequeña, adenocarcinomas 48%, carcinoma indiferenciado de célula grande 47% y escamosos 25%. Trabajos actuales, como el de Robnett et al. (2001) (8), con 150 pacientes tratados con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), presentan un 13% de MC en los escamosos frente al 29% en los no escamosos. Bajard (2004), con 305 pacientes, encuentra diferencias más significativas, con un 16% de MC para escamosos, frente a un 39% en no escamosos (6, 7).

Terapia multimodal y metástasis cerebrales

La terapia multimodal (TMM) consiste en la utilización de una o varias armas terapéuticas combinadas entre sí (QM, RT y cirugía). Es el

patrón de cuidados de los estadios III desde hace aproximadamente 20 años. El Grupo Cooperativo Británico de CPCNP realizó en 1995 un metaanálisis del papel de la QT en el CPCNP en 52 ensayos clínicos con 9.387 pacientes. Este estudio demostró un 13% de reducción del riesgo de muerte.

Con la introducción de la TMM se ha conseguido un control locorregional del 50% a los 5 años tras quimioterapia neoadyuvante y posterior resección quirúrgica. La mediana de supervivencia ha pasado de 9 meses a 15-25 meses; la supervivencia a los 2 años, del 37 al 66%. Con la TMM, la tasa de MC constituye una de las áreas de fracaso inicial más frecuentes (21-54%), alcanzando entre el 12 y el 28% de todas las recidivas a largo plazo (8-11).

El riesgo de MC en CPCNP ha sido analizado en varios estudios con resultados paradójicos. Figlin et al. (1988) analizaron retrospectivamente a 1.532 pacientes en estadios I, II y III intervenidos quirúrgicamente entre 1977-1986. Las MC aparecieron en 104 pacientes (7% del total) y, en 98 pacientes (6,4%), fue el primero y único lugar de recidiva (4). Otro estudio, de Stuschke et al. (1999), con 75 pacientes estadios IIIAN2 y III B tratados con TMM, presentaba un 30% de MC como primer sitio de recidiva (9). En un tercer estudio, dirigido por Ceresoli et al. (2002) entre los años 1991-1998, 112 pacientes con estadio III, tratados con TMM, 25 pacientes (22%) presentaron MC como primer lugar de metástasis extrapulmonar; y era el 29% de las recurrencias totales. La mediana de tiempo a la progresión cerebral fue de 9 meses.

El estudio de Andre et al. (2001) analizaba a 267 pacientes en estadios IIIAN2/IIIB entre los años 1989-1996, con 81 pacientes tratados con QT preoperatoria y 186 pacientes con cirugía primaria. El 20% presentó recidiva locorregional, de los que el 28% había recibido QT preoperatoria y el 38% cirugía primaria, con claras diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$). Sin embargo, los resultados de las MC fueron del 32% para QT preoperatoria frente al 18% de la cirugía primaria. El análisis multivariable estableció que la presencia de adenocarcinoma y haber

recibido QT preoperatoria aumentaba el riesgo de MC de manera significativa ($p < 0,05$) (10).

El estudio de Robnett et al. (2001), con 150 pacientes en estadios II/III tratados con QT/RT entre los años 1992-1998, presentaba MC en un 19% (29 pacientes) de incidencia global/cruda, y del 30% la incidencia actuarial (IA). La media de tiempo a la recidiva cerebral fue de 9,3 meses, rango 2-22 meses. Asimismo, fue la primera zona de recurrencia en 17 pacientes de 29 (59%). El análisis univariable obtuvo una IA a los 2 años del 36% en el IIIB y del 29% en los II/IIIA siendo estadísticamente significativa ($p < 0,04$). La histología de CPCNP escamosos tuvo una IA del 25%, frente a los CPCNP no escamosos, del 32% ($p < 0,12$, no significativa). La asociación de estadio III B y CPCNP escamosos frente a otras asociaciones con IA del 42% sí resultó significativa, con una $p < 0,01$. En el análisis multivariable, se demostró que la QT secuencial frente a la QT concomitante con una $p < 0,01$ y la III B frente a III A con una $p < 0,01$, son significativos estadísticamente (8).

El último trabajo que se comenta es el del estudio SWOG, que analizó retrospectivamente la incidencia y el tiempo de diagnóstico de las MC con diferentes esquemas de TMM. Se estudió un total de 462 pacientes con estadios IIIA/IIIB, y los resultados pueden parecer paradójicos pero interesantes al estratificarlos. Las MC se presentan en el 22% del total durante la fase de diagnóstico/tratamiento, en el 24% entre el tratamiento y las 16 semanas posteriores a éste. El resto de riesgo de MC (54%) se presentarían entre las 16 y las 52 semanas. La conclusión establecida por los autores es que el mayor riesgo de MC es muy temprano, y cualquier terapéutica «preventiva» debe tener en cuenta estos resultados (11).

Irradiación craneal profiláctica en CPCNP

Antecedentes

La irradiación craneal profiláctica (ICP) demostró durante mucho tiempo que mejoraba el por-

centaje de control de las MC en el carcinoma pulmonar de célula pequeña (CPCP), disminuyendo la tasa de recurrencia cerebral, aunque no se mostraba mejora en la supervivencia a largo plazo (la tasa de recurrencia cerebral sin ICP era del 20% y con ICP del 5%). Un metaanálisis de los diferentes ensayos clínicos (7 en total), con 987 pacientes y diagnóstico histológico de CPCP en remisión completa, demostró un incremento de la supervivencia del 5,4%. El estudio puso de manifiesto que la ICP incrementaba la supervivencia del 15,3 al 20,7% ($p < 0,01$) (12).

Con estos antecedentes, estudios desarrollados mediante la inclusión (o no) de IPC en el CPCNP demostraron la disminución de la incidencia cruda de metástasis cerebrales, sin aumentar la supervivencia global (13).

Se realizaron 5 estudios retrospectivos (SWOG, CALGB, Stuschke, Skarin, Rusch) que demostraron que los pacientes que recibían ICP tenían un porcentaje menor de MC que los que no la recibían. El número de pacientes en cada estudio fue 126, 54, 75, 41 y 73, respectivamente. Las dosis totales de RT oscilaron entre 30 y 36 Gy (2, 6, 9, 14, 15).

Otros grupos desarrollaron 4 estudios aleatorios con un número de pacientes más elevado: VALG (281), MADH (97), RTOG (187) y SWOG (232). Las dosis de RT fueron heterogéneas, oscilando entre los 20 y los 40 Gy. Tanto en el análisis individual de cada estudio como en el análisis del total de pacientes (797) hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron ICP frente a los que no la recibieron, siendo más elevada la incidencia de MC en estos últimos.

Toxicidad de la ICP

La toxicidad de la ICP ha sido estudiada inicialmente en pacientes diagnosticados de CPCP en series de casos retrospectivos. Posteriormente, los parámetros analizados en la toxicidad neurocognitiva fueron el déficit de atención, la memoria visual y los test neurocognitivos. Se observó que dosis de 30 Gy y fracciones de 200 cGy

no afectaban a la vida normal. Otro signo objetivado en la morfología funcional fue el de incipientes alteraciones de la sustancia blanca cerebral en RM cerebral en T2 (9, 15).

Los factores que intervienen o desencadenan la toxicidad neurológica son múltiples: la administración simultánea de RT/QT, los mismos esquemas de TMM, la dosis fracción de RT (> 250 cGy), la existencia de síndromes paraneoplásicos neurológicos y la existencia de comorbilidad (arterioesclerosis). Las consecuencias clínicas de estos hallazgos son alentadoras. No se han visualizado diferencias, a los 2 años, entre los pacientes que habían recibido ICP y los que no la habían recibido. Los signos anteriormente comentados no se traducen en síntomas clínicos.

¿Cuál es la evidencia actual?

Lester y Macbeth realizaron una revisión sistemática, publicada en el año 2006. Se analizaron 4 ensayos clínicos aleatorios para recibir ICP frente a no ICP (16, 17). El objetivo primario era medir el valor de la ICP en el tratamiento radical del CPCNP. Los resultados obtenidos fueron que ICP reduce la probabilidad de presentar MC y que no hay pruebas de que incremente la supervivencia global (SG) (en estos trabajos, no hay estudios ni test de calidad de vida).

Las conclusiones que se establecen son que no se puede recomendar su uso en la práctica clínica diaria y que, cuando sea posible, se debe ofrecer participar en ensayos clínicos.

¿Qué se está «haciendo» en el momento actual?

Existen escasos grupos de investigación que estén trabajando en este campo del tratamiento del CPCNP.

ESTUDIO FASE III, GRUPO AMERICANO RTOG

El estudio más importante es el RTOG L0214 dirigido por Gore (18). Se trata de un estudio multicéntrico aleatorio, activado en septiembre de 2002 y con una potencia de 1.048 pacientes.

Los objetivos primarios fueron prevenir las MC, mejorar la calidad de vida e incrementar la SG. La metodología consistía en comparar ICP 30 Gy/No ICP y estratificar: a) histología –escamoso/no escamoso–, b) estadiaje –IIIA/IIIB–, y c) realizar test de calidad de vida y neurocognitivos. El principal problema encontrado fue la dificultad de reclutamiento de pacientes por miedo a la toxicidad neurológica, por lo que el protocolo de la RTOG se cerró prematuramente, con 350 pacientes incluidos.

ESTUDIO FASE III, GRUPO COOPERATIVO ALEMÁN DE CÁNCER DE PULMÓN

El estudio está dirigido por Stuschke y Pöttgen (19). Se trata de un ensayo aleatorio con 300 pacientes con TMM en estadios IIIA/IIIB.

Los objetivos primarios son reducir el porcentaje de recidiva cerebral como primer sitio y analizar la toxicidad y la efectividad. La metodología consistió en comparar tres grupos: a) sin ICP; b) con ICP 24 Gy/2 Gy, y c) con ICP 30 Gy/2 Gy. Se realizaron test neurocognitivos.

Recientemente, este grupo ha publicado resultados de un estudio multicéntrico aleatorio con ICP y sin ICP en pacientes con CPCNP estadio IIIA que recibieron TMM. Un total de 106 pacientes fueron elegibles, de los que 45 pacientes recibieron 30 Gy; fue estadísticamente significativa la reducción de la probabilidad de presentar MC como primer lugar de fallo (7,8% a los 5 años con ICP frente a 34,7% sin ICP; $p = 0,02$). También fue significativa la reducción global del porcentaje de MC (9,1% a los 5 años con ICP frente a 27,2% sin ICP; $p = 0,04$). En los test neurocognitivos practicados no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con ICP y sin ICP (20).

ESTUDIO PILOTO FASE II, GRUPO GALLEGO DE CÁNCER DE PULMÓN

Se trata de un estudio multicéntrico, no aleatorio, en 50 pacientes con CPCNP IIIA/IIIB (no pleural) con TMM.

El objetivo primario es la valoración de: a) la tasa de MC; b) el tiempo a la progresión cere-

bral; c) la toxicidad tardía de larga supervivencia, y d) el impacto en la supervivencia global. La metodología: a) estadio IIIA/IIIB (sin derrame pleural), b) histología: adenocarcinoma/indiferenciado de célula grande/escamoso GIII. Los problemas encontrados han sido la dificultad de incluir pacientes, por miedo a la toxicidad neurológica, y la competencia con otros estudios o protocolos. En el momento actual incluye a un total de 13 pacientes, con un seguimiento medio de 29 meses, una tasa de metástasis cerebrales del 0% y una SG del 80% de los pacientes.

Conclusiones

Los CPCNP (adenocarcinoma e indiferenciado de célula grande) tienen un alto riesgo de desarrollar MC. Los estadios III y IV aumentan el riesgo de MC. La TMM mejora la SG en el CPCNPLA y el control locorregional. La TMM aumenta la tasa de MC como primera y única localización en los pacientes respondedores y controlados locorregionalmente. La MC empeora la SG, la calidad de vida de los pacientes. La ICP demostró una disminución del porcentaje de MC en todos los estudios realizados de CPCNPLA en remisión completa o que fueron resecados completamente. No se dispone de evidencia suficiente de un incremento de la SG y, por lo tanto, la ICP deberá ser ofrecida exclusivamente en el seno de estudios y/o ensayos clínicos. La ICP deberá ser administrada dentro de las 16 semanas posteriores al final de TMM en dichos estudios. En el momento actual, la ICP no ha demostrado un incremento de la toxicidad neurológica clínica.

Bibliografía

1. Griffin, et al. Prophylactic cranial irradiation for limited non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1988;62:36-9.
2. Gore, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with locally advanced non-small lung cancer. *Oncology*. 2003;17 (6):775-9.

3. Schrump, et al. Non-small cell lung cancer: Section 2. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 2005. p. 753.
4. Figlin, et al. Intracranial recurrence of carcinoma after complete surgical resection of stage I, II, III and non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*. 1988;318: 1300-5.
5. Russel, et al. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *J Radiat Oncol Biol*. 1991;21(3):637-43.
6. Rusch, et al. The role of prophylactic cranial irradiation regionally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorax Cardiovasc Surg*. 1989;98:535-9.
7. Frezza, Salvi. Prophylactic cranial irradiation in non-small cell lung cancer: *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 2: 76-8.
8. Robnett, et al. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1344-9.
9. Stuschke, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of neuropsychologic effects. *J Clin Oncol*. 1999;17(9): 2700-9.
10. André, et al. Patterns of relapse of N2 non-small cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy. *Cancer*. 2001;91:2394-400.
11. Gaspar, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:2955-61.
12. Auperin, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group. *N Eng J Med*. 1999;341:476-84.
13. Arraigada, et al. Prophylactic cranial irradiation in high-risk non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2003;42:S41-5.
14. Skarin, et al. Neoadjuvant in marginally resectable stage III non-small cell lung cancer: long-term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol*. 1989; 40:266-274.
15. Pöttgen, et al. Prophylactic cranial irradiation in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5(1):43-50.
16. Lester, Macbeth. Irradiación craneal profiláctica para la prevención de las metástasis cerebrales en pacientes que reciben tratamiento radical para el cáncer del pulmón de células no pequeñas. The Cochrane Library, 2006 (3). <http://www.update-software.com>
17. Lester, Macbeth, Coles. Prophylactic cranial irradiation in patients undergoing radical treatment for non-small cell lung cancer: a Cochrane review. *J Oncology Biol Phys*. 2005;63(3):690-4.
18. Gore. A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: Clinical advances in haematology and oncology. Vol. 3. 2005. p. 625-6.
19. Stuschke, Pöttgen. Prophylactic cranial irradiation as a component of intensified initial treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;42:S53-6.
20. Pöttgen, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage III A non-small cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:4987-92.

La quimioterapia en el estadio IV

ENRIC CERCERENY

Departamento de Oncología Médica (ICMHO). Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

El carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la causa más frecuente de muerte por cáncer en Europa. En España se producen 18.500 casos nuevos al año y, en el año 2000, dio lugar a 17.308 muertes. Los estadios IIIB por derrame pleural positivo y IV se consideran como una entidad común por su pronóstico y similar tratamiento. Alrededor del 45% de los casos de CPCNP se diagnostican como estadio IV y, del resto, un 35% recaerá y serán candidatos a quimioterapia.

Los primeros regímenes de quimioterapia comenzaron en la década de 1970, y se basaban en el empleo de fármacos como ciclofosfamida, adriamicina y metotrexato, entre otros. Hasta la década de 1980 no se introdujo el empleo del cisplatino. Los estudios, muy variables en cuanto al régimen empleado y el número de pacientes, mostraban resultados dispares, y muchos médicos no creían justificado el empleo de la quimioterapia, dado el escaso beneficio y la toxicidad que presentaban los esquemas de tratamiento.

En 1995, con la publicación de un metaanálisis en el *British Journal of Medicine* (1), se estableció la indicación de quimioterapia en la enfermedad metastásica de manera definitiva. En el análisis de enfermedad avanzada se incluyeron a un total de 1.190 pacientes de 11 estudios: 2 estudios emplearon agentes alquilantes, 1 eto-

pósito y 8 cisplatino como base del tratamiento. De estos últimos, 7 lo hicieron en combinación con alcaloides de la vinca o con etopósido. Se observó un aumento de la mediana de supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes tratados con quimioterapia basada en platino de 8 meses frente a los tratados con el mejor tratamiento de soporte (6 meses). Esto suponía una reducción del riesgo de muerte del 27%.

El problema principal de estos esquemas de tratamiento era la toxicidad que presentaban, en un grupo de pacientes que, a menudo, mostraban deterioro del estado general. Esto incentivó nuevos esfuerzos para buscar esquemas menos tóxicos y más efectivos. En la década de 1990 se incorporaron numerosos fármacos al tratamiento del CPCNP: carboplatino, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, irinotecán, etc. Al igual que ocurre con el cisplatino, estos agentes ya presentan actividad en monoterapia, pero su acción es superior cuando se combinan. Partiendo de que la base del tratamiento era el platino, se desarrollaron esquemas con estos fármacos nuevos combinados con derivados del platino. Por desgracia, los estudios variaban en el número de pacientes, el esquema empleado y el objetivo principal del estudio, haciendo difícil su comparación. En ASCO de 2002, Baggstrom (2) presentó un metaanálisis que contemplaba 9 estudios que comparaban los nuevos dobletes frente a los viejos: se demostró un aumento de la

tasa de respuestas objetivas del 13% y un aumento de la supervivencia a 1 año del 4%.

Los esquemas con estos nuevos dobletes (cisplatino-gemcitabina, cisplatino-docetaxel, cisplatino-vinorelbina, cisplatino-irinotecán y carboplatino-paclitaxel) se han establecido desde entonces como tratamiento estándar del CPCNP estadio IV. Los esfuerzos realizados para encontrar el régimen más efectivo y menos tóxico han sido numerosos.

En el estudio ECOG 1594 (3) se compararon los 4 esquemas más empleados: cisplatino (75 mg/m^2) + paclitaxel (135 mg/m^2) como grupo control, cisplatino (75 mg/m^2) + docetaxel (75 mg/m^2), cisplatino (100 mg/m^2) + gemcitabina (1.000 mg/m^2) y carboplatino (AUC 6) + paclitaxel (225 mg/m^2). De modo aleatorio, se distribuyeron a 1.207 pacientes en uno de estos grupos. La supervivencia media fue de 8 meses, y la supervivencia a 1 año, del 34%, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. La distinción se encontró en el perfil de toxicidad de cada esquema.

En el estudio de Scagliotti (4) se comparaban 3 esquemas: cisplatino (75 mg/m^2) + gemcitabina (1.250 mg/m^2), carboplatino + paclitaxel (225 mg/m^2) y cisplatino (100 mg/m^2) + vinorelbina (25 mg/m^2). Se incluyeron a 612 pacientes, sin encontrar tampoco diferencias.

El estudio aleatorio japonés de Ohe (5) integró a 602 pacientes en 4 regímenes: cisplatino (80 mg/m^2) + irinotecán (60 mg/m^2), carboplatino + paclitaxel (200 mg/m^2), cisplatino (80 mg/m^2) + gemcitabina (1.000 mg/m^2) y cisplatino (80 mg/m^2) + vinorelbina (25 mg/m^2).

En el estudio TAX 326 (6) se comparaban 3 esquemas: cisplatino (75 mg/m^2) + docetaxel (75 mg/m^2), carboplatino + docetaxel (175 mg/m^2) y cisplatino (100 mg/m^2) + vinorelbina (25 mg/m^2). En este estudio se incluyeron a 1.218 pacientes. A pesar de que los investigadores concluyen que el esquema de cisplatino + docetaxel es superior al resto, existen muchas críticas en cuanto al empleo de la estadística en este estudio, no quedando clara la superioridad de ninguno de los esquemas.

En conclusión, el tratamiento actual del CPCNP metastásico en primera línea consiste en el empleo de un doblete de platino asociado a un fármaco de tercera generación (paclitaxel, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel o irinotecán). Estas combinaciones consiguen una tasa de respuestas del 15 al 33% y una supervivencia global de 8 a 14 meses.

En un intento por mejorar los resultados alcanzados con los dobletes, se ha investigado en numerosos estudios si la adición de un tercero aportaría mejores resultados. Los estudios son difíciles de interpretar. Incluyen, tanto en los dobletes como en los tripletes, esquemas con platino o sin él, fármacos de tercera generación y otros con fármacos más antiguos, y también varían en cuanto a los objetivos que plantean. En un metaanálisis publicado en JAMA (7) en 2004, se incluyen 28 estudios, con 4.814 pacientes. La tasa de respuestas es superior para los tripletes con una *odds ratio* (OR) de 0,66 (0,58-0,75; $p < 0,01$). No encuentran diferencias en cuanto al tipo de fármaco añadido, ni ven diferencias en la supervivencia media ni la supervivencia a 1 año. Sí observan mayor toxicidad hematológica, infecciones y mucositis en los tripletes.

Los pacientes con carcinoma de pulmón son, a menudo, pacientes de edad y con un deterioro importante del estado general. Esto, junto con la toxicidad del cisplatino, ha originado un esfuerzo para disminuir la toxicidad atribuible a la quimioterapia. Entre los mecanismos empleados destaca la sustitución de cisplatino por carboplatino y el empleo de dobletes sin platino.

En cuanto a la sustitución de cisplatino por carboplatino, en el metaanálisis publicado por Hotta (8) se analizan 8 estudios con 2.948 pacientes. Se observó una mayor tasa de respuestas en los grupos con cisplatino (OR: 1,36 [1,15-1,62]; $p < 0,001$), sin objetivarse una mejora en la supervivencia con el empleo de cisplatino. Al analizar los estudios que emplean combinaciones con fármacos de tercera generación, se observó un aumento de la supervivencia del 11% (OR 1,106; IC95% 1,005-1,218; $p = 0,039$).

Acerca de combinaciones con nuevos fármacos entre sí, sin asociar platino, ninguna combinación ha demostrado ser superior a las que asocian platino, hasta el momento, a pesar de los resultados prometedores en los ensayos fase 2.

Los resultados de los metaanálisis son contradictorios. El de Pujol (9) (2006), incluye 11 estudios con 4.602 pacientes. El platino aumenta la probabilidad de respuesta (OR: 0,87; IC95%: 0,73-0,99; $p = 0,049$) y la supervivencia global en un 3% (OR: 0,88; IC95%: 0,78-0,99; $p = 0,044$). En cuanto a la toxicidad, existe mayor riesgo de neutropenia, anemia, trombopenia y toxicidad gastrointestinal grado 3-4, sin que existan diferencias en neutropenia febril ni en muertes tóxicas.

En el metaanálisis de D 'Addario (10), publicado en 2005, encuentran resultados similares cuando analizan en conjunto a 7.633 pacientes de 37 ensayos, pero, cuando analizan los estudios que emplean únicamente fármacos de tercera generación, observan que no hay diferencias estadísticamente significativas en supervivencia a 1 año (36% frente a 33%; $p = 0,17$).

Las segundas líneas de tratamiento deben plantearse en los pacientes que presentan un buen estado general y teniendo en cuenta el carácter paliativo de la quimioterapia en la enfermedad metastásica. Actualmente existen tres fármacos que han demostrado ser activos en el tratamiento de segunda línea: docetaxel, pemetrexed y erlotinib. Aquí nos centraremos en los dos primeros.

Se ha comparado docetaxel en dos artículos publicados en el año 2000. En el estudio de Shepherd (11), se compara docetaxel 100 (75) mg/m²/día durante 21 días frente al mejor tratamiento de soporte en 204 pacientes. La tasa de respuestas es del 5,6% y la supervivencia global de 7 meses frente a 4,6 meses ($p = 0,047$). En el estudio de Fossella (12), se derivaron de modo aleatorio 373 pacientes a docetaxel 100 mg/m², docetaxel 75 mg/m², vinorelbina 30 mg/m² o ifosfamida 2 g/m². La tasa de respuestas fue superior en el grupo de docetaxel 100 (10,8%) frente a docetaxel 75 (6,7%), y estos dos superiores al grupo de vinorelbina/ifosfamida (0,8%).

La supervivencia media fue similar en los tres grupos de tratamiento (5,6 meses), pero la supervivencia a 1 año alcanzó el 32% en los pacientes con docetaxel y el 19-21% en el grupo de vinorelbina/ifosfamida ($p = 0,025$).

El pemetrexed es un antimetabolito multidiana, que se comparó en segunda línea de tratamiento frente a docetaxel. En el estudio aleatorio de Hanna (13), 571 pacientes recibieron docetaxel 75 mg/m² o pemetrexed 500 mg/m²/día durante 21 días (este último esquema con suplementos de vitamina B₁₂ y ácido fólico). No se encontraron diferencias en la tasa de respuestas (8,8% frente a 9,1%), ni en la supervivencia global (7,9 meses frente a 8,3 meses). Sí se encontró, en el grupo de docetaxel, mayor tasa de neutropenia, neutropenia febril, infecciones y hospitalizaciones.

Llegados a este punto, no hay evidencia de que administrar más de dos líneas de tratamiento aumente la supervivencia. No hay estudios en tercera línea, pero se plantea la duda de lo que hay que hacer con los pacientes que mantienen un buen estado general y no progresan a dos líneas de tratamiento. En un análisis retrospectivo publicado en 2003 (14), se observa una disminución de la tasa de respuestas a partir de la segunda línea de tratamiento, y es inferior al 3% en tercera líneas y posteriores. Se cuestiona la posibilidad de que lo que ocurre en estos pacientes que llegan a hacer una tercera línea, es que sea un subgrupo de mejor pronóstico y que el empleo de tercera líneas o más no modifique el curso de la enfermedad.

Conclusiones

Como conclusión, hay que decir que la quimioterapia es superior al mejor tratamiento de soporte en supervivencia y calidad de vida en pacientes con buen estado general. La primera línea de tratamiento es un doblete de platino con un fármaco de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, irinotecán). La adición de un tercer fármaco a un

doblete basado en platino no aumenta la supervivencia, y sí la toxicidad. La sustitución por carboplatino se asocia a una menor tasa de respuestas y, cuando va asociado a un fármaco de tercera generación, a una menor supervivencia. No hay consenso sobre si los dobletes sin platino son equivalentes a los que lo llevan. La segunda línea de tratamiento es superior al tratamiento de soporte exclusivo. Docetaxel y pemetrexed presentan similar tasa de respuesta y supervivencia, con un perfil de toxicidad distinto. No existe base científica para la tercera línea en cáncer de pulmón.

Bibliografía

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995; 311(7010):899-909.
2. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007;2(9):845-53.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2): 92-8.
4. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(21):4285-91.
5. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small cell lung cancer: Four-arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317-23.
6. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16): 3016-24.
7. 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(4):470-84.
8. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3852-9.
9. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*. 2006;51(3):335-45.
10. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005; 23(13):2926-36.
11. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau, 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(10):2095-103.
12. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2354-62.
13. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9): 1589-97.
14. Massarelli E, Andre F, Liu DD, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39(1):55-61.

Parte IV

Tratamiento específico del cáncer de pulmón microcítico

Tratamiento concurrente precoz e hiperfraccionado en el estadio limitado del carcinoma de pulmón de célula pequeña. Irradiación craneal profiláctica

E. MARTÍNEZ LÓPEZ, M. VILA VIÑAS, G. ASÍN FELIPE, M. RICO OSÉS,
P. ROMERO ROJANO, M. MARTÍNEZ AGUILLO*

Servicio de Oncología Radioterápica. *Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Navarra. Pamplona

Introducción

En los últimos 20 años han habido tres avances significativos en el tratamiento del carcinoma de pulmón de célula pequeña, enfermedad limitada (CPCP-EL): *a*) inclusión de la radioterapia (RT) torácica asociada a diversos esquemas de quimioterapia (QT) (esencialmente cisplatino y etopósido); *b*) hiperfraccionamiento acelerado, y *c*) empleo rutinario de la irradiación craneal profiláctica (ICP) en respondedores completos o casi completos a la terapia de inducción.

Aunque cada uno de estos aspectos se ha asociado a incrementos de la supervivencia, todos ellos siguen estando sujetos a importantes controversias:

- A pesar de que el empleo de la RT torácica se acepta hoy sin debate, el momento óptimo de administración de la QT o *timing*, la dosis y el volumen, entre otros, son aspectos que aún no están aclarados.
- Aun cuando el hiperfraccionamiento acelerado ha demostrado un impacto en la supervivencia, su implantación se ha producido de una forma claramente insuficiente.

• Las metástasis cerebrales son un problema fundamental en el CPCP. La ICP reduce su incidencia y alarga la supervivencia, pero el temor a los efectos neuropsicológicos adversos, potencialmente producidos por la ICP de forma tardía, sigue estando presente.

Inclusión de la radioterapia torácica en el tratamiento de inducción

El CPCP supone el 13% de todos los cánceres de pulmón, y el 40% de ellos son CPCP-EL. Es uno de los tumores más sensibles a la QT y a la RT. En el CPCP-EL, el esquema de QT estándar, por su eficacia y facilidad de administración con la RT torácica, es la combinación de cisplatino y etopósido (PE). La QT continúa siendo la primera modalidad de tratamiento, pero, administrada de forma exclusiva, la probabilidad de progresión intratorácica es muy elevada (60-90%). La RT ha demostrado su capacidad de mejorar significativamente el control intratorácico de la enfermedad en múltiples estudios aleatorios, aunque sin acompañarse de forma uniforme de un aumento en la supervivencia.

En 1992, Pignon et al. (1) y Warde et al. (2) publicaron dos metaanálisis de estudios aleatorios que comparaban QT basada en adriamicina y ciclofosfamida frente a la misma QT asociada a RT torácica. Los resultados ayudaron a clarificar que la RT aportaba una pequeña pero significativa mejora (del 5,4%) en la supervivencia a 3 años, consolidando su papel en el tratamiento del CPCP-EL. Los autores intuyeron que los resultados obtenidos podían estar infraestimados y mejorar con mejor integración de la QT y de la RT: elección de los fármacos administrados y momento de administración de ambas modalidades, así como dosis y volumen de RT.

Desde entonces se ha invertido un importante esfuerzo en investigar el mejor esquema que integre los dos tratamientos. La QT ha permanecido durante todos estos años como primera modalidad de tratamiento. Ninguna de las estrategias empleadas con esquemas intensificados o añadiendo nuevos fármacos o sustituyendo alguno de los componentes del PE ha mostrado ventajas en estudios fase III. Por otro lado, la forma óptima en que debe administrarse la RT ha generado gran atención y debate.

Momento de la administración de la radioterapia o *timing*

El impacto de la administración precoz frente a tardía de la RT con relación a la QT se ha evaluado en numerosos estudios aleatorios con diferentes diseños. Sólo algunos de ellos emplearon QT basada en cisplatino, y solamente 2 lo hicieron de forma concurrente con la QT. Los resultados resultaron contradictorios, dificultando la toma de decisiones. Esto ha motivado que se hayan realizado, al menos, 5 metaanálisis enfocados en este aspecto. En 2004, Fried et al. (3) publicaron los resultados de su estudio, realizado sobre un total de 1.524 pacientes incluidos en 7 estudios aleatorios, demostrando una ventaja en la supervivencia para la RT precoz frente a tardía del 5% a los 2 años, considerando precoz la administrada dentro de las 9 primeras semanas del comienzo de la

QT. El análisis de subgrupos favoreció particularmente el empleo de la RT precoz en los pacientes que recibían hiperfraccionamiento y QT basada en el platino, con un 18% de beneficio absoluto respecto a los que recibían RT no intensificada y QT sin platino.

Otro metaanálisis, publicado por De Ruysscher et al. (4), considerando RT precoz la que comenzaba en los primeros 30 días de la QT, incluyó 7 estudios aleatorios, en 6 de los cuales se utilizaba QT con cisplatino. Tras descartar el único estudio que no utilizaba platino, los resultados favorecieron nuevamente el empleo de RT precoz con un aumento, en la supervivencia a 5 años, del 20,2 frente a 13,8%. Además, cuando el tiempo global de administración de la RT fue inferior a 30 días, la supervivencia a 5 años fue significativamente mejor para la RT precoz.

Nuevamente, De Ruysscher et al. (5) publicaron, en 2006, un análisis enfocado en la influencia predictiva del momento de administración y la duración de la RT. Introdujeron un factor de predicción que denominaron «SER», definido como el tiempo transcurrido entre el comienzo de cualquier tratamiento y el final de la RT. Esta variable fue identificada como un importante factor de predicción de supervivencia, encontrando una relación significativa entre la supervivencia y tiempos de SER inferiores a 30 días, y la supervivencia a 5 años fue superior al 20% al asociarse RT precoz y SER inferior a 30 días.

El estudio de Spiro et al. (6) sugirió un beneficio para la RT precoz únicamente si la administración de la QT no quedaba comprometida por la RT concurrente, en relación con la RT tardía.

A pesar de los resultados contradictorios de los estudios individuales, los metaanálisis sugieren con firmeza un beneficio modesto para la RT precoz. En general, se acepta la definición de precoz cuando el tratamiento se administra antes del tercer ciclo de QT. También se deduce que el mayor beneficio del tratamiento concurrente y precoz puede lograrse a través de una intensificación de la RT que no lleve a comprometer la administración de dosis óptimas de QT.

Secuencia

Dos estudios realizados por EORTC y Petites Cellules Group compararon respectivamente QT-RT secuencial frente a alternante y QT-RT concurrente frente a alternante, sin encontrar diferencias significativas entre tratamientos.

El único estudio que ha comparado directamente QT-RT concurrente frente a secuencial fue publicado por el Japan Clinical Oncologic Group en 2002 (7). La RT consistió en 45 Gy (1,5 Gy 2 veces/día), bien el segundo día del primer ciclo de QT en el grupo concurrente o después de 4 ciclos en el secuencial; en ambos casos se utilizó PE. La mediana de supervivencia (27,2 frente a 19,7 meses) y la supervivencia a 5 años (23,7 frente a 18,3%) favorecieron la mayor eficacia del tratamiento concurrente. La esofagitis grave fue infrecuente en los dos grupos.

Fraccionamiento y dosis

La administración de 2 fracciones al día ofrece importantes ventajas teóricas cuando se tratan tumores caracterizados por una rápida repoblación celular, como el CPCP. A pesar de ello, los 2 únicos estudios dirigidos específicamente a establecer el valor del hiperfraccionamiento han aportado resultados divergentes.

En el estudio realizado por el Intergrupo norteamericano (INT-096), publicado en 1999 por Turrissi et al. (8), se compararon 45 Gy administrados de forma concurrente con el primero de 4 ciclos PE, bien en hiperfraccionamiento acelerado (1,5 Gy, 2 fracciones/día) o en monofraccionamiento (1,8 Gy/día). El resultado fue un aumento significativo en la supervivencia a 5 años: 26 frente a 16% a favor del grupo del hiperfraccionamiento. La recidiva local fue menor: 36 frente a 52%, pero la toxicidad esofágica grado III fue significativamente superior: 27 frente a 11%.

A pesar de estos datos, la aceptación de este esquema ha sido menor de lo que cabría esperar, justificándose por los inconvenientes crea-

dos a los pacientes con 2 fracciones diarias y, sobre todo, por la toxicidad esofágica. Sin embargo, en ninguno de los ensayos publicados que han utilizado hiperfraccionamiento acelerado se ha publicado caso alguno de estenosis esofágica tardía. Es destacable en este sentido como Jeremic et al. compararon hiperfraccionamiento acelerado concurrente con bajas dosis diarias de carboplatino y etopósido, iniciado la primera o la sexta semana de la QT. La dosis de RT en ambos grupos fue de 54 Gy. Este incremento produjo un llamativo 30% de supervivientes a 5 años en el grupo de tratamiento precoz, sin exceder la esofagitis grave el 29% (9).

Otra posible explicación para esa falta de aceptación del hiperfraccionamiento puede haber sido los resultados negativos del ensayo publicado por el grupo norteamericano NCCTG (10), que comparó 48 Gy en hiperfraccionamiento y curso partido, frente a 50,4 Gy en monofraccionamiento y curso continuo, concurrentes con 4 ciclos de QT PE. Al contrario que el INT-096, este estudio no encontró diferencias en la supervivencia global o control local. Es muy probable que la interrupción planificada, alargando el tiempo de tratamiento en el grupo de hiperfraccionamiento anulara todo beneficio radiobiológico potencial de este tratamiento.

La intensificación de la RT como vía para mejorar el control local y la supervivencia ha sido explorada mediante estrategias alternativas al hiperfraccionamiento acelerado. Básicamente, han consistido en la administración de RT en esquema de boost concomitante, donde las 2 fracciones al día se administraron sólo durante la última parte del tratamiento. Los datos recientemente publicados por Komaki de un estudio fase I promovido por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (11), aplicando esta técnica, han suscitado gran interés. Incluía la escalada de dosis, manteniendo el tiempo total de la RT en 5 semanas. La dosis máxima tolerada fue de 61,2 Gy, comenzando con el primer día de la QT PE. Actualmente se está testando la eficacia de este esquema frente al hiperfraccionamiento acelerado más tradicional de 2 frac-

ciones diarias de 1,5 Gy, en un estudio fase II dentro del ámbito de RTOG.

Tradicionalmente, las dosis de RT utilizadas en el CPCP-EL, debido a su radiosensibilidad, habían sido de 45-50 Gy en fracciones diarias de 1,8 o 2 Gy, proporcionando respuestas frecuentes pero de corta duración. Diversos estudios fase I y II del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) han escalado dosis utilizando RT monofraccionada y QT concurrente, encontrando que la dosis máxima tolerada puede situarse en torno a 70 Gy. Los resultados recientemente publicados por Bogart (CALGB-39808) (12) reflejaron una supervivencia similar a la del INT-096 y una menor tasa de esofagitis. Sin embargo, es importante diferenciar que los volúmenes de tratamiento en el estudio CALGB se definieron después de 2 ciclos de QT que produjeron un 78% de respuestas, y se empleó RT conformada 3D e irradiación nodal electiva selectiva. Actualmente, el CALGB se propone iniciar un estudio aleatorio (CALGB-30610) comparando estos 3 esquemas de RT en asociación con 4 ciclos PE (13) (fig. 1), donde el esquema del INT-096 es el grupo control. En espera de resultados de este y de otros estudios que comparan directamente las diferentes estrategias de intensificación de la RT, en este momento 45 Gy administrados con 2 fracciones al día, debe ser considerado el tratamiento estándar y debería ofrecerse de forma rutinaria a todos los pacientes en condiciones de poder tolerarlo.

Volumen de irradiación

Éste es otro aspecto necesitado de mayor investigación. No está claro el valor que la irradiación nodal electiva (INE) aporta al control locorregional. Conceptualmente, evitar la INE supone reducir los volúmenes de tratamiento y la toxicidad, lo que permitiría aplicar esquemas más intensificados, que han demostrado ser útiles en esta enfermedad. Aunque la tendencia de destacados estudios recientes ha ido en este sentido, evitando la INE o realizando INE selectiva, lo cierto es que no existen datos suficientes que aseguren la validez de esta política.

Por otra parte, la comparación en el caso de RT tardía, de volúmenes preQT o posQT, no supuso diferencias en la evolución de los pacientes en un estudio del SWOG.

Irradiación craneal profiláctica

Con los avances en la combinación de la QT-RT, proporcionando un mejor control locorregional y sistémico, la recaída metastásica cerebral se ha convertido en uno de los grandes problemas en el CPCP-EL. La incidencia acu-

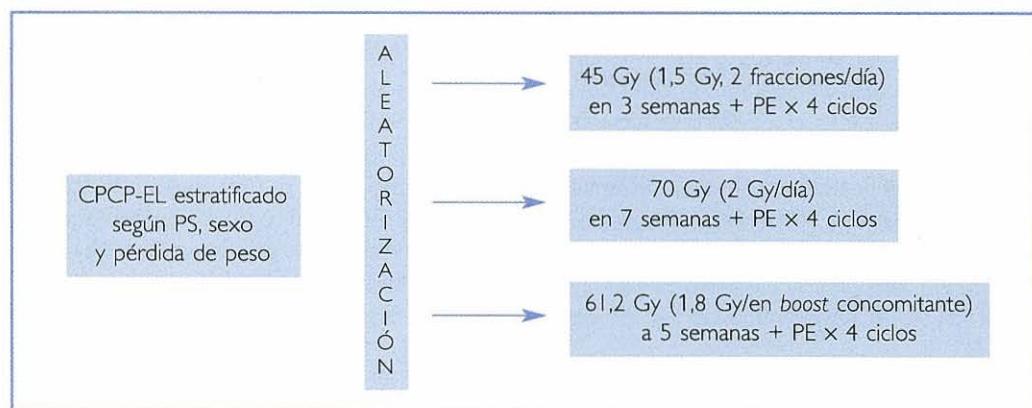


FIGURA 1. Estudio propuesto por CALGB-30610 (12). PE: cisplatino y etopósido. PS: *performance status*.

mulada de metástasis cerebrales (MC) en pacientes en remisión completa llega a superar el 60%. Debido a ello, el valor de la ICP se ha estudiado en más de 7 estudios aleatorios. Aunque individualmente no pudieron demostrar más que una disminución de la recaída cerebral, sin impacto en la supervivencia, el metaanálisis publicado por Auperin en 1999, estableció el valor de este tratamiento en pacientes con CPCP-EL en remisión completa. La ventaja absoluta en la supervivencia fue del 5,4% a los 3 años (20,7 frente a 15,3%), con una disminución en la incidencia de MC del 58 frente al 33%. Estos datos confirmaron que la ICP no sólo retrasaba la aparición de MC sino que las prevenía. Desde entonces, la ICP se considera parte integrante del tratamiento de estos enfermos.

Los datos publicados en estudios que han utilizado esquemas de intensificación de RT asociada a QT (INT-096 y CALGB-39088) sugieren que no sólo los pacientes en respuesta completa se benefician de la ICP, sino también aquéllos con respuestas parciales casi completas en las que las pruebas rutinarias de evaluación no permiten diferenciar con precisión entre restos tumorales viables y fibrosis, pero que en todo caso pueden resultar en respuestas mantenidas y supervivencias prolongadas.

El análisis de Auperin no pudo dar respuesta al problema de las secuelas neuropsicológicas producidas por la ICP; sin embargo, en 2 de los 7 estudios que aportaban información a este respecto, incluyendo 350 pacientes, se comprobó que del 24 al 60% de ellos tenían alteraciones neuropsicológicas antes de recibir la RT, y que tras un seguimiento de 5 años, la frecuencia de alteraciones no cambió entre los tratados y no tratados con ICP. A pesar de ello, se ha seguido centrando un debate importante sobre esta cuestión. Las líneas de consenso actualmente aceptadas son las siguientes:

- ICP está indicada en pacientes con CPCP-EL que consiguen remisión completa o casi completa tras el tratamiento de inducción.
- La dosis aceptada oscila entre 24 y 36 Gy con 1 o 2 fracciones, y nunca más de 3 Gy al día.

- La asociación concurrente de ICP y QT concurrente provoca un aumento de toxicidad neuropsicológica, por lo que debe evitarse.
- Los efectos tóxicos agudos son habitualmente moderados y se resuelven en pocas semanas o meses. Los datos para estimar la frecuencia y gravedad de los efectos tóxicos tardíos son escasos y se precisan estudios que, de forma prospectiva y sistemática, los documenten y permitan evaluar con precisión el riesgo y beneficio de la ICP.

Los riesgos de efectos tóxicos tardíos pueden haber aumentado al incrementarse el potencial para alargar la supervivencia con los nuevos esquemas de QT y RT, permitiendo la oportunidad de su aparición. Utilizando un modelo de decisión analítica, Lee et al. compararon la calidad de vida ajustada a la expectativa de vida en pacientes con CPCP-EL tratados con ICP y sin ella. Sus resultados sugieren que, conforme la tasa de supervivencia siga aumentando, el cociente riesgo/beneficio seguirá siendo favorable, mientras la tasa de neurotoxicidad sea baja y la gravedad moderada (14).

La dosis y el fraccionamiento óptimos de la ICP no son por el momento bien conocidos, pero podrán quedar probablemente definidos cuando estén disponibles los resultados de un estudio aleatorio de gran envergadura en desarrollo (RTOG-0212) que compara 25 Gy (2,5 Gy/fracción) con 36 Gy (2 Gy/fracción) o 36 Gy (1,5 Gy, 2 fracciones/día) (15).

Con los datos actualmente disponibles, la ICP debería ser administrada rutinariamente a pacientes con CPCP-EL que se encuentren en remisión completa o casi completa tras la QT-RT de inducción.

El interés por la ICP se ha incrementado tras publicarse un estudio guiado por la EORTC en pacientes con CPCP enfermedad extendida que habían mostrado respuesta a la QT. Los enfermos recibieron de modo aleatorio ICP o no lo recibieron. La ICP redujo el riesgo de MC sintomáticas (14,6 frente a 40,4% durante el primer año) y prolongó la supervivencia (media de 6,7 meses frente a 5,4 meses). La tasa de super-

TABLA 1. Avances más significativos en el tratamiento del CPCP-EL

Autor	Tratamiento en estudio	Mejora en la superficie
Pignon, et al. (1992)	QT, QT-RT	5,4% a 3 años
Turrisi, et al. (1999)	RT 45 Gy (1,8 Gy/día), 45 Gy (1,5 Gy, 2 f/día)	10% a 5 años
Auperin, et al. (1999)	ICP	5,4% a 3 años
Freid, et al. (2004)	RT concurrente y precoz, secuencial y tardía	5% a 2 años

F: fracción. ICP: irradiación craneal profiláctica.

vivencia al año fue del 27% para los que recibieron ICP y del 13,3% para los que no la recibieron (16), poniendo de manifiesto la aportación de este tratamiento en pacientes seleccionados con la enfermedad extendida.

Conclusión

Los avances más significativos ocurridos en los últimos 20 años en el tratamiento del CPCP-EL se han producido de forma progresiva. Inicialmente, fue la incorporación de la RT torácica a la QT y, posteriormente, estrategias diferentes para intensificar el tratamiento: modificaciones del fraccionamiento, escalada de dosis, momento de administración y duración de la RT. La ICP también ha supuesto un avance significativo en respondedores completos o casi completos, formando parte, al igual que la RT torácica, del estándar actual del tratamiento del CPCP-EL (tabla 1).

Datos muy recientes apoyan el empleo de ICP también en la enfermedad extendida tras respuesta a la QT.

Es necesario la mejor comprensión y perfeccionamiento de los diversos aspectos relacionados con la RT. Algunos de ellos podrán ser aclarados cuando estén disponibles los resultados de los estudios en marcha.

Es poco probable que la QT, en los términos en que la conocemos, aporte ventajas mayores, por lo que resulte imprescindible un mejor conocimiento biológico de esta enfermedad y la incorporación de agentes sistémicos con nuevas dianas terapéuticas.

Bibliografía

1. Pignon JP, Arraigada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1618-24.
2. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992;10:890-5.
3. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22: 4837-45.
4. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Oncologist.* 2004;9:665-72.
5. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24: 1057-63.
6. Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2006;24:3823-30.
7. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, 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.
8. Turrisi AT III, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340:265-71.

9. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1997;15:893-900.
10. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:943-51.
11. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:342-50.
12. Bogart JA, Herndon JE II, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:460-8.
13. Socinski MA, Bogart JA. Limited-stage small-cell lung cancer: the current status of combined-modality therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4137-45.
14. Lee JJ, Bekele BN, Zhou X, et al. Decision analysis for prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3597-603.
15. Wolfson AH, Komaki R, Meyer C, et al. RTOG 0212: a Phase II-III randomized trial of two doses (Phase III-standard vs high) and two high dose schedules (Phase II-once vs twice daily) for delivering prophylactic cranial irradiation for patients with limited disease small cell lung cancer. *Radiat Therapy Oncol Group Study 0212.*
16. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:664-72.

Tratamiento del carcinoma de pulmón de células pequeñas con enfermedad extendida

DOLORES ISLA, M.^a JESÚS VIDAL, ESTHER MILLASTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) representa aproximadamente el 12-15% de todos los cánceres de pulmón; su presencia se encuentra muy relacionada con el consumo de tabaco (en el 95% de los casos), y dos tercios de los CPCP se diagnostican con enfermedad extendida. Son factores pronósticos favorables para esta enfermedad el buen estado general, la edad joven, el sexo mujer y la ausen-

cia de metástasis en hígado, en médula ósea y en SNC. Se ha observado una disminución en su incidencia en los últimos 30 años, probablemente en relación con un menor consumo de tabaco, con un aumento de la histología de adenocarcinoma y un incremento de la frecuencia de CPCP en mujeres (del 28 al 50%). También se ha objetivado una mejora en su supervivencia global: a 2 años, la supervivencia en 1973 era de 1,5% y, en el año 2000, de 4,6% (fig. 1) (1). Los resultados de la eficacia del tratamien-

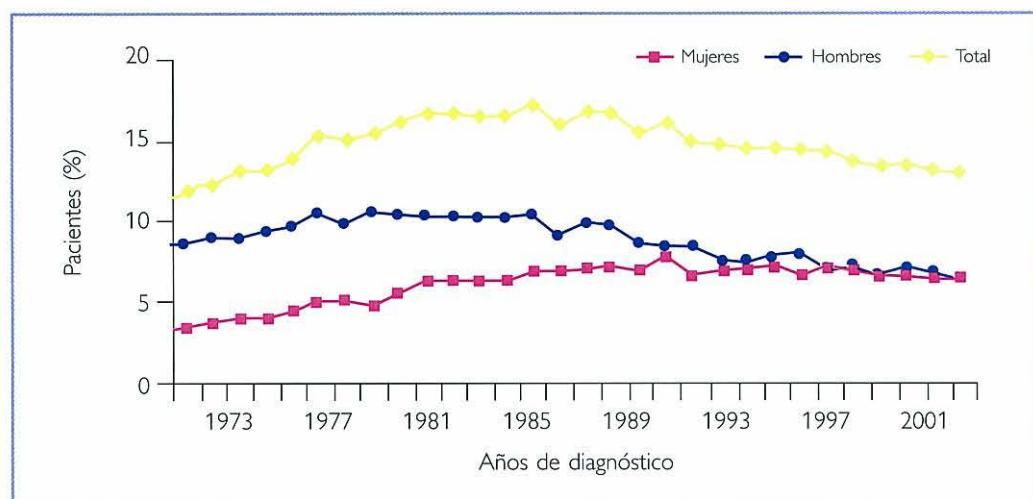


FIGURA 1. Incidencia de cáncer de pulmón de células pequeñas (total y por sexos) respecto del global de cáncer de pulmón.

TABLA 1. Resultados de respuesta y supervivencia del cáncer de pulmón de células pequeñas

	RG (RC)	SG (med.)- P. no tratados (meses)	SG (med.)- P. tratados (meses)	SG 5 años
Enfermedad limitada	85-95% (50-60%)	3	14-20	10-20%
Enfermedad extendida	75-85% (15-25%)	1	8-12	1-3%

RG: respuesta global. RC: respuesta completa. SG: supervivencia global. P: pacientes.

to quimioterápico son: respuesta global de 75-85%, completa 15-25% y mediana de supervivencia de 8-12 meses (tabla 1).

El tratamiento del CPCP y enfermedad extendida es, básicamente, sistémico. Para determinar cuál es el mejor régimen de quimioterapia se efectúa un metaanálisis para valorar el papel de cisplatino: las combinaciones que contienen cisplatino consiguen un incremento del 4,4% de supervivencia a 1 año (2). Otro metaanálisis examina el papel de cisplatino y etopósido comparado con regímenes sin estos fármacos, existiendo beneficio a favor de esquemas que contienen cisplatino y/o etopósido (3). Cisplatino-etopósido se considera actualmente el régimen de elección, administrando la dosis total de etopósido por ciclo dividida en 3-5 días. La duración óptima del tratamiento de quimioterapia es incierta, pero la recomendación actual es de un máximo de 6 ciclos; se acepta la sustitución de cisplatino por carboplatino, aun con datos todavía insuficientes. Estrategias terapéuticas, como dosis intensas, mantenimiento, quimioterapia alternante o esquemas sin platino, no mejoran la eficacia y muestran a menudo peor tolerancia. La guía NCCN 2007 recomienda administrar un régimen basado en platino combinado con etopósido, aunque reconoce que se necesitan nuevos enfoques terapéuticos que mejoren los resultados actuales (3).

Se han ensayado en primera línea nuevos agentes quimioterápicos asociados a platino en forma de dobletes o a platino-etopósido en forma de tripletes; también dobletes basados en nuevos fármacos o como tripletes de éstos con platino. En general, no mejoran los resultados de eficacia de la combinación platino-etopósido, con perfiles de toxicidad dife-

rentes. Destacan los estudios aleatorios comparando cisplatino-etopósido con cisplatino-CPT-11, con resultados positivos a favor de la combinación con CPT-11 en un estudio japonés (5) pero negativos en uno estudio americano (6) (tal vez por diferencias farmacogenómicas relacionadas con la raza en estudio). Otros fármacos ensayados son topotecán oral asociado a cisplatino y comparado con cisplatino-etopósido con similar actividad (7), o pemetrexed, en un estudio fase II aleatorio combinado con cisplatino o carboplatino con diferentes toxicidades y equivalentes en resultados de supervivencia (8); en la actualidad se encuentra en marcha el estudio fase III frente a carboplatino-etopósido.

Al planificar un tratamiento de quimioterapia en segunda línea, es necesario considerar diferentes factores: estado general, comorbilidades, toxicidad y conveniencia de los tratamientos que se van a administrar, intervalo libre de progresión respecto de la primera línea de quimioterapia, esquema de quimioterapia utilizado en primera línea, localización de la recidiva, etc. En general, el tratamiento estándar en segunda línea y el más utilizado es la monoterapia, fundamentalmente por su mejor tolerancia. Los esquemas de poliquimioterapia más administrados son: carboplatino-etopósido, CAV (ciclofosfamida-adriamicina-vincristina), gemcitabina con CPT-11, topotecán o paclitaxel, y topotecán-paclitaxel. Los pacientes refractarios (los que progresan antes de 3 meses del último tratamiento) sólo consiguen un 10% de respuestas a la siguiente línea. Si son sensibles (la recidiva se produce tras 3 meses del último tratamiento), la probabilidad de respuesta es del 25%. Si el intervalo libre de progresión es superior a 6 meses se

recomienda volver a administrar el esquema de quimioterapia original.

Topotecán es el único agente aprobado para CPCP tras fracaso a primera línea de quimioterapia cuando no se considera indicado el re-tratamiento. Es el único fármaco que ha demostrado beneficios en estudios aleatorios frente a CAV —en pacientes sensibles a quimioterapia previa: misma eficacia (supervivencia global de 25 frente a 24,7 semanas; $p = \text{NS}$), diferente toxicidad —pero mejor control de síntomas para topotecán (9)— y mejor cuidado de soporte —en pacientes sensibles/refractarios a quimioterapia previa: mejor supervivencia global ($p = 0,01$), mejor control de síntomas y mejor calidad de vida para topotecán (10)—.

Hay estudios con topotecán oral fases II y III (11) comparado con la administración intravenosa con resultados de similar eficacia y palia-ción de síntomas, con buena tolerancia. Topotecán es, además, activo en pacientes con pobre estado general, con afectación de SNC y en ancianos. Se están ensayando otras estrategias de administración de este agente: de forma semanal, asociado o no a platino, etc.

Otro fármaco de interés en este tumor es amrubicina, un inhibidor de topoisomerasa II que ha sido ensayado en pacientes pretratados en Japón con resultados satisfactorios, especialmente en pacientes refractarios, y con toxicidad aceptable (12). Se encuentran en marcha estudios en Europa y Estados Unidos con determinaciones farmacogenómicas, estudios que lo comparan con topotecán y en primera línea con cisplatino-etopósido.

Las terapias biológicas han sido también ensayadas en CPCP y enfermedad extendida, pero no han demostrado que aporten beneficios fármacos como imatinib (inhibidor c-Kit), inhibidores de matriz metaloproteínasas (marimastat o BAY 12-9566), inhibidores de proteosomas (bortezomib) o inhibidores farnesil transferasa (tipifarnib). Se dispone de algún dato satisfactorio con inhibidores bcl-2 (oblimersén, asociado a carboplatino-etopósido), inhibidores mTOR (temsirolimus), o antiangiogénicos (bevacizumab). Talidomida es otro agente antiangi-

génico que inicialmente parecía activo en CPCP asociado a quimioterapia en estudios fase II, pero en la actualidad ya se dispone de resultados negativos de un fase III (13) y de sólo uno positivo para pacientes con estado general ECOG 1-2 (14).

En cuanto al papel de la radioterapia en CPCP con enfermedad extendida, se ha demostrado que la radioterapia holocraneal profiláctica reduce la incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas ($HR = 0,27$; $p < 0,001$), prolonga el intervalo libre de progresión y la supervivencia global tras respuesta a quimioterapia (15). Todavía están pendientes de definir la mejor dosis, el fraccionamiento y el *timing*: el momento de inicio en la práctica clínica se realiza cuanto antes tras finalizar la quimioterapia y no más tarde de 6 meses del diagnóstico. La radioterapia torácica podría indicarse en pacientes seleccionados, pues existe algún dato sobre beneficio si hay respuesta completa de la enfermedad a distancia y, al menos, parcial en la zona torácica tras tratamiento quimioterápico (16). La radioterapia paliativa se administrará, cuando sea necesaria, sobre localizaciones metastásicas.

El tratamiento en pacientes ancianos o con mal estado general condiciona más toxicidad hematológica y astenia, sobre todo con el primer ciclo: es preciso mejorar el tratamiento de soporte en estos subgrupos. El pronóstico es el mismo en ancianos respecto de la población general si su estado funcional es bueno, pero la supervivencia es peor si se administra un tratamiento menos intenso, por lo que entonces en estos casos el tratamiento de elección es platino-etopósido. Sin embargo, si la tolerancia no es buena o el estado funcional es pobre, se pueden considerar diferentes estrategias: reducción de dosis, administración de carboplatino, de dosis bajas de cisplatino, de monoterapia, G-CSF, menor número de ciclos, etc.

Conclusiones

El tratamiento estándar del CPCP y enfermedad extendida sigue siendo en la actualidad

platino-etopósido. La adición de otro fármaco a este esquema u otras estrategias, como dosis intensas, mantenimiento, quimioterapia alternante o esquemas sin platino, no mejoran la eficacia y muestran, a menudo, peor tolerancia. Se están ensayando nuevos fármacos con algunos resultados preliminares comparables. El tratamiento de la recaída requiere una selección adecuada de los pacientes, siendo topotecán el único fármaco con indicación aprobada. Resulta especialmente importante para esta neoplasia reducir el consumo del tabaco para disminuir su incidencia y la participación de estos pacientes en ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Govindan R, Page N, Morgensztern, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:4539-44.
2. Pujol JL, Caresta L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer.* 2000;83:8-15.
3. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al; European Lung Cancer Working Party (ELCWP). A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small-cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000;30:23-36.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. v.1. 2007. www.nccn.org.
5. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:85-91.
6. Hanna N, Bunn PA Jr; Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2038-43.
7. Eckardt JR, Von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2044-51.
8. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4840-7.
9. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan vs cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:658-67.
10. O'Brien M, Ciuleanu TE, Tsekov H, 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.
11. Eckardt JR, Von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:2086-91.
12. Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol.* 2006;24:5448-53.
13. Lee M, Woll PJ, James L, et al. A Phase III randomized, double blind, placebo controlled trial of etoposide/cisplatin with or without thalidomide in advanced small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;8:S306.
14. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *J Clin Oncol.* 2007;25:3945-51.
15. Slotman B, Fairve-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:664-72.
16. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2092-9.

Parte V

Terapia de soporte

Tratamiento de soporte y prevención de la toxicidad asociada a la terapia concurrente del cáncer de pulmón

RAQUEL DELGADO RICO, ISMAEL HERRUZO CABRERA, MANUEL COBO DOLS

Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Carlos Haya. Málaga

Introducción

El tratamiento concomitante con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) consigue en el cáncer de pulmón los mejores resultados en cuanto a supervivencia y a control local. Así, en el cáncer de pulmón no microcítico la mediana de supervivencia con RT exclusiva, QT y RT secuenciales y RTQT concomitante es de 10, 14 y 17 meses, respectivamente (1).

Sin embargo, el tratamiento combinado lleva un aumento de la toxicidad aguda, fundamentalmente pulmonar; esofágica y hematológica. Hay que considerar este aspecto, ya que aumenta la morbilidad y puede producir un deterioro en la calidad de vida del paciente. Además, puede comprometer la eficacia del tratamiento si obliga a interrumpirlo y aumentar el riesgo de complicaciones tardías. Por ello, en la práctica clínica se debe intentar conseguir un equilibrio entre la efectividad antitumoral y la morbilidad en tejidos sanos.

Neumonitis

Es la complicación limitante de dosis más común. Su incidencia es variable según el tipo de tratamiento, desde un 5% con RT exclusiva

hasta un 37% con los regímenes más agresivos de QT y RT.

El diagnóstico se realiza por exclusión, descartando progresión tumoral, reagudización de bronquitis crónica, neumonía, TEP, etc. La literatura médica al respecto no es homogénea, ya que con cierta frecuencia no se reconoce ni comunica el proceso. Además, existen diversas escalas de toxicidad, con criterios muy diferentes, especialmente en cuanto a la terapia con corticoides.

Con frecuencia, amplios volúmenes de tejido sano pulmonar reciben dosis de RT significativas, provocando neumonitis aguda y/o fibrosis pulmonar. La neumonitis aguda se produce entre 6 semanas y 6 meses después de finalizar la RT. La fibrosis pulmonar puede aparecer entre 6 y 24 meses tras el tratamiento. Escalas más recientes, como la CTC v3, sitúan el punto de corte entre ambas a los 3 meses. Las dos entidades cursan clínicamente igual y están perfectamente diferenciadas desde el punto de vista histológico, radiológico y cronológico. El paciente puede permanecer asintomático o presentar disnea, tos con febrícula o sin ella, apreciándose un descenso en la DLCO. Los casos más graves pueden resultar letales. El infiltrado parenquimatoso define la neumonitis, mientras que la tracción y cicatrización con modificación de

los espacios aéreos son los principales hallazgos de la FP.

Los test funcionales respiratorios han sido ampliamente evaluados en este proceso. Así, descensos del FEV1 un año después de finalizar la RT son sugestivos de FP, aunque la DLCO probablemente constituya el mejor indicador de la disfunción pulmonar tras la RT, permaneciendo estable en tumores obstrutivos que responden al tratamiento. Para mantener una razonable calidad de vida se considera que la DLCO no debería descender más del 50%. Gopal et al. han verificado su correlación con el porcentaje de pulmón irradiado, objetivando un descenso del 1,3% por cada 1% de pulmón que recibe una dosis de, al menos, 20 Gy (2).

La mejor estrategia es la prevención. El único tratamiento efectivo es la administración precoz de corticoides (prednisolona 1 mg/kg/día) durante varias semanas, con reducción lenta para evitar el efecto rebote. Si existe sospecha de infección, sería razonable comenzar con antibióticos de forma empírica, continuando con corticoides si no se aprecia mejoría. Además del tratamiento sintomático, puede prescribirse oxigenoterapia en los casos más graves. Si el cuadro persiste, habrá que descartar linfangitis carcinomatosa u otras posibilidades.

Existen factores clínicos predictivos de toxicidad bien conocidos, tanto clínicos como relacionados con el tratamiento. El riesgo de neumonitis aumenta por encima de los 60 años, en el sexo femenino, en pacientes con mal *performance status*, deficiente función pulmonar o enfermedades pulmonares coexistentes. Los estudios sobre el hábito del tabaquismo, durante y después del tratamiento, son contradictorios, aunque parece ser un factor de riesgo. Se ha observado una mayor incidencia en tumores localizados en lóbulos inferiores. El seguimiento de los valores de TGF- β 1 podría ayudar a identificar el riesgo de neumonitis, ya que tienden a elevarse al final de la RT en pacientes que desarrollan neumonitis (3).

En relación con el tratamiento radioterápico, clásicamente se han descrito como factores de riesgo el empleo de altas dosis, de grandes volú-

menes y la terapia hiperfraccionada (RTHF). Con la llegada de la planificación 3D en RT, el principal factor es la dosis acumulada en tejido sano, que se puede valorar mediante los HDV. La QT concomitante exacerba el descenso de la DLCO, aunque la QT secuencial no parece aumentar significativamente el riesgo de neumonitis. El fármaco habitualmente utilizado ha sido bien estudiado, siendo los más tóxicos docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, irinotecán y mitomicina C (4).

Se desconoce el factor de predicción dosimétrico óptimo, y los más utilizados son V20, MLD y NTCP. En tratamientos combinados se recomienda un $V20 \leq 35\%$ en ambos pulmones. Los V5, V7, V10 y V13 también se han correlacionado con descensos del DLCO y con aumento del riesgo de neumonitis. Las distintas series publicadas recomiendan valores de MLD (dosis media pulmonar) inferiores a 15-20 Gy y de NTCP inferiores al 10-25% (4-6).

La optimización de la técnica radioterápica es una estrategia clave. Los sistemas de planificación con PET/TC permiten definir mejor el GTV y reducen las variaciones inter e intraobservadores. Además, informan con mayor agudeza del estado ganglionar, permitiendo obviar la irradiación nodal electiva, con la consiguiente reducción de neumonitis y esofagitis (7). En pacientes con enfisema bulloso y con grandes áreas de hipoperfusión pulmonar, el corregistro de SPECT/TC permite optimizar los haces de tratamiento y realizar planificaciones inversas (8). Diversos estudios han demostrado reducciones significativas de la incidencia de neumonitis y esofagitis con IMRT, especialmente cuando se incluye el mediastino o si el PTV se halla cerca del esófago (9). Con la incorporación de los corregistros SPECT/TC a la planificación con IMRT se han publicado reducciones de 2,2 Gy y 4,2 Gy en la dosis media aplicada sobre el pulmón funcional (calculadas para el percentil 50 y 90 de perfusión, respectivamente) (10). Otra estrategia útil en la optimización de la planificación son las técnicas de control de la movilidad pulmonar.

La administración de citoprotectores aún está en estudio. El más ampliamente investigado ha

sido la amifostina, con indicación aprobada por la FDA para reducir la nefrotoxicidad debida a regímenes basados en cisplatino y la xerostomía por RT. Es un profármaco captado de forma rápida, principalmente en tejidos normales, en donde se convierte en su metabolito activo. Gopal et al. observaron que reduce el descenso de DLCO. Cuando la RT, sola o combinada con QT, se aplica sin amifostina, el descenso más pronunciado de DLCO se produce a partir de los 13 Gy, mientras que con el citoprotector ocurre a partir de los 36 Gy (2).

La amifostina ha sido evaluada en 7 ensayos aleatorios (tabla 1) (11-14). La forma de administración más utilizada fue la intravenosa, salvo en uno de ellos, que empleó la vía subcutánea (12). Un reciente metaanálisis de estos 7 estudios ha concluido que la amifostina no tiene efecto en la respuesta tumoral (15).

De estos ensayos, 3 detectaron reducciones estadísticamente significativas en la incidencia de esofagitis y neumonitis. Sin embargo, estos datos no fueron confirmados por el estudio RTOG 98-01, el más esperado y con un mayor número de pacientes incluidos. Hay que señalar que

este estudio ha objetivado una reducción estadísticamente significativa de la disfunción en la salivación en los diarios de los pacientes y de la pérdida de peso (11).

Sasse et al. realizaron un metaanálisis de 14 estudios aleatorios en 1.451 pacientes con tumores de diversas localizaciones tratados con amifostina. Se analizaron 6 estudios de cabeza y cuello, 4 de pelvis y 6 de tórax; hay que señalar que no fue incluido el estudio de Movsas et al. en los de tórax. Detectaron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de neumonitis, mucositis, xerostomía aguda y tardía, cistitis y disfagia. La respuesta global fue similar; siendo superior la tasa de respuestas completas en el grupo de amifostina. Este estudio también confirma la ausencia de protección tumoral (16).

La pentoxifilina es una metilxantina utilizada en la fibrosis radioinducida y en la necrosis tumoral de tejidos blandos. Estudios experimentales de laboratorio indican que actúa reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias implicadas en el proceso de neumonitis, particularmente el TNF- α . Los datos disponibles sobre su efecto citoprotector en pacientes con tumo-

TABLA 1. Estudios aleatorios con amifostina en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

	Dosis de RT	QT	Dosis de AMF	Resultados
Movsas (11) RTOG 9801 N = 242	69,6 Gy/ 1,2 Gy b.i.d. día 1	Sí	500 mg, 4 veces por semana entre b.i.d.	No ↓ esofagitis ↓ Salivación ↓ Pérdida de peso
Leong N = 60	60-66 Gy/2 Gy día 43	Sí	740 mg/m ² con cada QT	NS*
Senzer N = 63	64,8 Gy/1,8 Gy día 1	Sí	500 mg/ QT/sem. 200 mg/RT	NS*
Antonadou (12) N = 146	55-60 Gy/2 Gy	No	340 mg/m ² /RT	↓ Neumonitis ↓ Esofagitis
Antonadou (13) N = 73	55-60 Gy/2 Gy	Sí	300 mg/m ² / con QT y RT	↓ Neumonitis ↓ Esofagitis
Komaki (14) N = 62	69,6 Gy/1,2 Gy b.i.d. día 1	Sí	500 mg, 2 veces por semana	↓ Neumonitis ↓ Esofagitis ↓ Fiebre neutropénica

*NS: no significativo. AMF: amifostina. N: número de pacientes.

res torácicos son más limitados. Un ensayo aleatorio, realizado en 40 pacientes con cáncer de mama o pulmón, muestra un efecto beneficioso en la toxicidad aguda y tardía pulmonar, administrándola durante la RT (17). Otro ensayo, también aleatorio, en pacientes con cáncer de pulmón, sólo detectó un discreto efecto como radiosensibilizante y un aumento no significativo del ILE y SV (18).

Los IECA se han mostrado prometedores como profilaxis y tratamiento en ensayos experimentales. Un estudio retrospectivo con 213 pacientes no ha detectado diferencias en la incidencia de neumonitis al administrarlos durante la RT (19).

Estudios experimentales y clínicos sugieren un limitado rol de los AINE en la profilaxis y tratamiento —sin embargo, son los fármacos más extendidos en la neumonitis aguda—; se ha observado una disminución del beneficio cuando se suspenden. Además, algunos estudios experimentales sugieren que ciertos AINE, como la indometacina, pueden potenciar la neumonitis radioinducida.

Esofagitis

Su incidencia varía desde el 1,3% con RT exclusiva al 14-49% con RTQT concomitante. Con RTHF combinada con QT alcanza hasta el 34%. Su presentación puede ser aguda o tardía, situándose el punto de corte entre ambas a los 3 meses de finalizar la RT. Resulta de especial interés la forma aguda, ya que aparece en las primeras semanas del tratamiento RT y puede provocar interrupciones de éste. Afortunadamente, existe más uniformidad en las escalas de medida, siendo la escala RTOG la más extendida.

Los factores de predicción clínicos no están definidos, aunque se ha relacionado con edades avanzadas, enfermedad N2-N3, tipo de fraccionamiento radioterápico, QT concomitante y aparición de leucopenia.

No existe unanimidad en cuanto a los predictores dosimétricos óptimos. Su aparición se

ha correlacionado con diversos valores de volumen/dosis (V35, V45, V50, V55, V60), MLD, dosis puntual máxima, así como con la longitud y circunferencia total que recibe una determinada dosis. Los valores de referencia más utilizados son $V55 \leq 28\%$, dosis media esofágica ≤ 32 Gy y 100% de circunferencia esofágica < 80 Gy (20).

Es obligada la valoración del estado nutricional en todas las etapas de la enfermedad. Es una labor de equipo que requiere la coordinación de los especialistas oncológicos implicados, de enfermería y, con frecuencia, de especialistas en nutrición. La evaluación inicial es decisiva, ya que permitirá seleccionar los pacientes para terapias agresivas.

Se debe comenzar instruyendo al paciente para que evite el café, las bebidas calientes, los alimentos especiados o ácidos, el alcohol o el tabaco. Las medidas indicadas, según el grado de esofagitis aguda, serán:

- Grado 1: dieta blanda y fármacos como sucralfato, antiácidos, anestésicos locales (lidocaína viscosa 2%), AINE y domperidona. Se debe descartar sobreinfección fúngica.
- Grado 2: analgésicos narcóticos orales o transdérmicos, suplementos nutricionales hiperclorícos de forma precoz y, ocasionalmente, fluidoterapia intravenosa durante 24-48 horas.
- Grado 3: hospitalización para hidratación y analgesia vía i.v. y nutrición enteral por SNG.
- Grado 4: nutrición parenteral o través de catéter gástrico.

Además, pueden resultar de gran utilidad los fármacos estimulantes del apetito, principalmente progestágenos o corticoides de acción intermedia.

Los citoprotectores aún están en estudio. La amifostina ha probado su eficacia en diversos ensayos, citados anteriormente. El sucralfato ha sido testado en un ensayo aleatorio, sin detectarse reducción en la incidencia de esofagitis aguda, si bien el preparado difería de la fórmula habitualmente comercializada y presentó un

58% de abandono de la medicación por náuseas y vómitos (21).

Hematotoxicidad

Con la terapia combinada, las toxicidades hemáticas más observadas son la plaquetopenia y la neutropenia. El grado depende de la dosis y del esquema utilizados, resultando especialmente tóxica la combinación de CDDP y paclitaxel o gemcitabina.

Cuando aparecen, generalmente son tratadas con reducción de dosis del fármaco.

La prescripción profiláctica de antibióticos en caso de neutropenia es controvertida y, generalmente, está desaconsejada, salvo en pacientes con alto riesgo de complicaciones asociadas a infecciones.

Los factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) deben evitarse en la terapia combinada de tumores mediastínicos debido al mayor riesgo de neumonitis y trombocitopenia (ASCO 1996). En general, no se recomienda de forma rutinaria en neutropenias afebriles (ASCO 2006).

La trombopoetina no se utiliza rutinariamente en estos tumores.

La eritropoyetina humana recombinante es una opción recomendada por ASCO 2006 en pacientes con anemia relacionada con la QT y valores de hemoglobina ≤ 10 g/dl. Para cifras entre 10 y 12 g/dl, se valorará en función de circunstancias como tratamientos intensivos, ancianos o comorbilidad importante con limitada reserva pulmonar. Hay que tener en cuenta que aumenta el riesgo de tromboembolismo.

Conclusiones

Es imprescindible realizar una selección adecuada de los pacientes y optimizar la integración entre RT y QT, considerando todos los aspectos implicados. Para ello, se requiere una estrecha colaboración entre los especialistas

oncológicos y un adecuado conocimiento de los principios radiobiológicos, de los factores pronósticos y de los factores de predicción dosimétricos de toxicidad.

La principal estrategia es la prevención, mediante la optimización de la planificación radioterápica, la valoración nutricional continuada, la identificación y el tratamiento precoces de la toxicidad y el empleo de citoprotectores de eficacia probada. Entre estos últimos, la amifostina podría ser una opción interesante en pacientes de alto riesgo, aunque su indicación aún no está aprobada por la FDA en tumores torácicos.

Hay que participar en estudios de investigación sobre toxicidad radioinducida y quimioinducida. La identificación de grupos de alto riesgo de toxicidad mediante marcadores biológicos, podría ayudar a seleccionar pacientes para futuros ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Mehta M, Manon R. Are more aggressive therapies able to improve treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: combined modality treatment. *Semin Oncol.* 2005;32(2):S25-34.
2. Gopal R, Tucker S, Komaki R, et al. The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:106-13.
3. Wiebe E, Rodrigues G, et al. Radiation-induced lung injury. *Oncol Exchange.* 2006;5:29-34.
4. Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S, et al. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology.* 2002;224:852-60.
5. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer -a systematic review. *Radiother Oncol.* 2004;71:127-38.
6. Kong F, Hayman J, Griffith K, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non small lung cell cancer: predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1075-86.
7. Van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3 M0 non-small cell lung cancer: a modelling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:649-55.
8. Christian J, Partidge M, Niotsikou E, et al. The incorporation of SPECT functional lung imaging into inver-

- se radiotherapy planning for non-small lung cancer. *Radiother Oncol.* 2005;77:271-7.
9. Grills IS, Yan D, Martínez AA, et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:875-90.
10. Shioyama Y, Young S, Liu H, et al. Preserving functional lung using perfusion imaging and intensity-modulated radiation therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1349-58.
11. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Phase III study of amifostine in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: RTOG 98-01. *J Clin Oncol.* 2005;23:2145-54.
12. Antonadou N, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:915-22.
13. Antonadou N, et al. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:402-8.
14. Komaki JS, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:1369-77.
15. Mell L, Malik R, Komaki R, et al. Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:111-8.
16. Sasse A, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:784-91.
17. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, et al. Pentoxyphylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:213-9.
18. Kwon H, Kim S, Chung W, et al. Effect of pentoxyphylline on radiation response of non-small lung cell cancer: a phase III randomized multicenter trial. *Radiother Oncol.* 2000;56:175-9.
19. Wang L, Fu X, Sibley G, et al. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis? *Radiat Res.* 2000;153:405-10.
20. Wei X, Liu H, Tucker S. Risk factors for acute esophagitis in non-small cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:100-7.
21. McGinnis WL, Loprinzi CL, Buskirk SJ, et al. Placebo-controlled trial of sucralfate for inhibiting radiation-induced esophagitis. *J Clin Oncol.* 1997;15:1239-43.

Parte VI

Avances tecnológicos en el tratamiento del cáncer de pulmón

Radioterapia estereotáctica en cáncer de pulmón

ÁNGEL LUIS SÁNCHEZ IGLESIAS, ANA BOUCHÉ BABILONI, CARLOS FERRER ALBIACH

Servicio de Oncología Radioterápica.
Consorcio Hospitalario Provincial. Castellón

Introducción

La dificultad en aplicar radioterapia en los tumores de pulmón deriva de los errores interfracción e intrafracción. Los primeros se producen en el posicionamiento. Existe una gran independencia del pulmón respecto a las referencias anatómicas óseas, pero los métodos de posicionamiento están basados en referencias anatómicas. La verificación se basa en imagen portal, que tiene poca resolución en tejidos blandos. Es una verificación indirecta y supone una relación estable entre las estructuras óseas y el tumor. Los errores intrafracción vienen dados por los movimientos respiratorios durante el tratamiento.

Para compensar estos errores, el PTV se obtiene añadiendo amplios márgenes al CTV, lo que implica tratar importantes cantidades de tejido sano alrededor del CTV; esto conduce a restricción en la dosis por la tolerancia de los tejidos sanos.

La ASTRO define la radioterapia mediante estereotaxia corporal (SBRT) como «un tratamiento que aúna un alto grado de precisión y reproducibilidad con muy altas dosis de radiaciones ionizantes, extremadamente precisas y generadas externamente, maximizando de este modo el efecto antitumoral, mientras se minimizan los daños radioinducidos en los tejidos sanos adyacentes».

La estereotaxia consiste en utilizar un sistema de coordenadas tridimensional que permite localizar con exactitud el tumor, bien utilizando un marco de estereotaxia que inmoviliza al paciente o bien utilizando sistemas de radioterapia guiada por la imagen. Su principal beneficio es la capacidad de localizar pequeños volúmenes con gran precisión.

La exactitud en la localización del tumor permite disminuir el margen al CTV y, con ello, disminuir el volumen irradiado de pulmón sano. Además, abre la posibilidad de mejorar el control tumoral, mediante escalada de dosis y/o disminuyendo la duración total del tratamiento (hipofraccionamiento), manteniendo o disminuyendo los niveles de morbilidad.

Técnicas de estereotaxia en cáncer de pulmón

En estereotaxia pulmonar, la posición del pulmón no puede ser fijada en referencia a una estructura ósea externa (como se hace en radio-cirugía cerebral). Es necesario un sistema que permita la mayor exactitud posible en el posicionamiento diario del paciente y la detección y compensación del movimiento de los órganos (debido a la respiración).

Se puede usar un marco de estereotaxia para tener una mayor precisión en el posicio-

namiento diario, empleando fiduciales externas estereotácticas y un sistema de inmovilización. Existen diversos dispositivos de este tipo comercializados (Stereotactic Body Frame [SBF], de Elekta; Leibinger Frame; BodyFIX, de Medical Intelligence), y básicamente consisten en la combinación de una base de soporte, un colchón de vacío, un marco de estereotaxia y un sistema de presión abdominal. La exactitud del sistema de estereotaxia está en un rango de 1-6 mm para reproducir la posición (1).

Para detectar y compensar el movimiento intrafracción de los órganos (debido a la respiración), existen diversas posibilidades: realizar la TC de planificación en inspiración y espiración, añadiendo las diferencias en la posición del tumor al PTV; TC de planificación «4D». También se puede procurar una respiración más superficial y confortable mediante la aplicación de oxigenoterapia; utilizar compresión abdominal para limitar el movimiento diafragmático. Existen sistemas de *gating* que activan la radiación en una parte del ciclo respiratorio, compensando de ese modo los movimientos respiratorios (2). Se pueden aplicar fiduciales internas (esferas de oro) y un sistema de seguimiento en tiempo real, mediante detectores fluoroscópicos que activan el haz cuando el marcador se encuentra en una determinada posición (3).

Otra alternativa es la verificación con kilovoltaje (*cone-beam*). Purdie et al. (4) valoraron la idoneidad de la verificación mediante un sistema, integrado en el acelerador lineal, de tomografía de haz cónico con kilovoltaje. Un total de 89 fracciones en 28 pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (CPCNP), T1-2 N0, fueron analizadas para determinar el error residual de posicionamiento. La dosis administrada al PTV (GTV + 5 mm axial y + 10 mm longitudinal) fue de 60 Gy en 3 fracciones. Previo a cada fracción, se realiza un *cone-beam* de localización (con desplazamiento de la mesa si existe un error > 3 mm en cualquier dirección) y un *cone-beam* de verificación, para determinar el error residual. El error residual medio, tras la localización del tumor mediante *cone-beam*, fue de 1,9 mm (máximo 4,4 mm).

Planificación del tratamiento

El GTV incluye el tumor sin las áreas linfáticas de drenaje.

El PTV se obtiene, por lo general, añadiendo un margen axial de 5 mm y un margen de 10 mm en sentido craneocaudal.

A partir del ITV se obtiene el PTV añadiendo 5 mm de margen en todas las direcciones.

Fraccionamiento

Lo habitual es utilizar una alta dosis/fracción y tratamientos hipofraccionados, generalmente cada 2 días.

El tamaño y número de fracciones está influido por diversos factores dependientes tanto del propio tumor (tamaño, histología, localización), como del paciente (edad, estado general, radioterapia previa). Así, tumores pequeños precisan mayor dosis/fracción y menor número de fracciones, y tumores centrales o próximos a órganos de riesgo se tratan con menores dosis/fracción.

Haces de tratamiento

Se puede tratar mediante campos estáticos, coplanares o no coplanares. También es posible la administración del tratamiento con arcos dinámicos.

Evaluando el gradiente de dosis y la probabilidad de complicación en tejido sano, Liu et al. (5) establecieron que el número óptimo de haces para tratar con estereotaxia un tumor pulmonar sería de 9 a 13.

Prescripción de dosis

La dosis se prescribe al 90-95% del PTV. La dosis mínima que recibe el GTV es, al menos, del 100%, y la dosis máxima entre el 115 y el 125%.

La dosis es variable: desde 36 Gy en 3 fracciones, en algunas lesiones metastásicas, hasta 60-66 Gy en 3 fracciones para el tratamiento de CPCNP en estadio I.

Por lo general, estas dosis permiten obtener un buen control local con aceptable toxicidad (< 5% G-III).

Toxicidad y restricciones en tejidos sanos

La toxicidad pulmonar por radiación depende de la dosis, del volumen y de una predisposición inherente (radiosensibilidad). En radioterapia convencional, la toxicidad dosis limitante es la neumonitis rácida: inflamación de bronquiolos terminales y alvéolos, con clínica de fiebre, tos, dolor torácico y respiraciones acortadas. Se presenta de forma aguda o subaguda (semanas, meses). Posteriormente puede aparecer, como efecto tardío, fibrosis pulmonar.

La neumonitis depende de la dosis y del volumen. Existe un mayor riesgo de neumonitis G3 si $V30 > 30\%$, o neumonitis G2 si $V20 > 25\%$, según los autores (6). La dosis pulmonar media (DPM) también se relaciona con el riesgo de neumonitis. La neumonitis aparece con relativamente bajas dosis tras radioterapia convencional, y la forma sintomática es altamente dependiente del volumen.

Pese a usar dosis más elevadas que la radioterapia convencional, la estereotaxia no se asocia con un incremento en la tasa de complicaciones pulmonares. Tras estereotaxia, es frecuente encontrar cambios radiológicos sugestivos de fibrosis, pero sin clínica acompañante. En general, la incidencia de toxicidad pulmonar G-III o mayor es menor del 5% en todas las series. Pueden aparecer complicaciones no pulmonares (óseas, esofágicas, vías aéreas, vasculares).

En estereotaxia, debido a los métodos de inmovilización, la movilidad del tumor está más controlada. Con ello, el adecuado tratamiento del tumor se acompaña de menor tejido sano irradiado a la dosis de prescripción. Así, los volúmenes que reciben altas dosis se reducen, aumentando los volúmenes que reciben bajas dosis. Los volúmenes que reciben dosis moderadas se encuentran rodeando el tumor. El tejido colindante al tumor recibe las dosis más altas, con un rápido descenso en la dosis que recibe el tejido adyacente (a pocos centímetros), y el tejido alrededor de esa área recibe una pequeña dosis, en unas pocas frac-

ciones. En la radioterapia convencional, un mayor volumen recibe altas dosis de manera homogénea, administradas en pequeñas fracciones diarias.

El empleo de altas dosis/fracción varía las características de la respuesta biológica, especialmente en el tejido más próximo al tumor. Por ello, no se pueden utilizar las tablas de tolerancia de dosis en tejidos normales para fraccionamientos convencionales. La RTOG ha establecido la tolerancia en tejidos sanos para una dosis de 60 Gy en 3 fracciones (tabla 1).

Cáncer no microcítico de pulmón, estadios limitados

Los mejores resultados de supervivencia en CPCNP precoz se dan con la cirugía, con tasas de supervivencia a 5 años del 60-80% en estadio I y del 30-40% en estadio II. Los pacientes tratados con RT convencional presentan unas tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general menores que con cirugía (15-45% a 3 años). La dosis estándar en CPCNP, con RTE, es de 60-66 Gy.

Con las dosis estándar actuales de RTC3D (radioterapia conformada 3D) en el cáncer no microcítico de pulmón, un 30-50% de los pacientes presentarán una recaída local dentro del campo irradiado (7). Posteriormente, podrán

TABLA 1. Tolerancia de dosis en tejidos sanos para una prescripción de 20 Gy $\times 3$

Tejido	Dosis (Gy)	Dosis/fracción (Gy)
Médula	18	6
Esófago	27	9
Corazón/grandes vasos	30	10
Plexo braquial	24	8
Tráquea/bronquios	30	10
Piel	18-24	6-8

desarrollar enfermedad metastásica a distancia y muerte.

La radioterapia convencional fracasa a menudo en el objetivo de lograr la curación en los estadios precoces del cáncer de pulmón. Se ha intentado mejorar los resultados mediante escalada de dosis: en el CPCNP existe una relación dosis-respuesta. Según Martel et al. (8), una dosis de 84 Gy podría lograr un control tumoral con mayor supervivencia libre de recaída local (superior a 30 meses).

Estudios fase I (9) han confirmado la factibilidad de la escalada de dosis, pero el aumento de dosis con radioterapia convencional incrementa la dosis en tejido sano, aumentando las complicaciones pulmonares, lo que limita las posibilidades. Resultados de RT3D con escalada de dosis han encontrado alta tasa de toxicidad tardía pulmonar (hasta un 15% de toxicidad grado 3 con dosis entre 71 y 80 Gy). Además, dosis convencionales de RT3D pueden empeorar la calidad de vida de estos pacientes, con agravamiento de la disnea, del apetito y de la fatiga hasta 24 meses tras la radioterapia (10).

En estereotaxia se emplean dosis biológicamente mayores y más aceleradas que en RT3D. Los esquemas de escalada de dosis con radioterapia convencional suponen un aumento en el tiempo global de tratamiento, lo cual se correlaciona negativamente con las tasas de control y resultados.

La gran diferencia existente en la dosis/fracción entre la radioterapia convencional y la esterotaxia hace que no sea posible comparar la dosis nominal entre ambas técnicas. Usando el modelo lineal cuadrático, y para un cociente $\alpha/\beta = 10$, la dosis equivalente biológica para la esterotaxia es mucho mayor que el estándar de 60-66 Gy con fraccionamiento convencional (tabla 2).

Resultados en CPNCP estadio limitado

Los primeros resultados provienen del Instituto Karolinska, con un total de 65 pacientes y un seguimiento de 25-85 meses. Dosis de 8 a 20 Gy/

TABLA 2. Dosis equivalente biológica (DEB) para un cociente $\alpha/\beta = 10$

Dosis	DEB ($\alpha/\beta = 10$)
2 Gy \times 30 = 60	72 Gy
12 Gy \times 4 = 48	106 Gy
15 Gy \times 3 = 45	113 Gy
30 Gy \times 1 = 30	120 Gy
12 Gy \times 5 = 60	132 Gy
20 Gy \times 3 = 60	180 Gy

fracción. Estadio I ($n = 35$): SV a 5 años 35%; 1 recurrencia local dentro del CTV; 4 recurrencias regionales. Estadio III ($n = 25$): SV a 2 años 40%; 11 recurrencias regionales. No observó toxicidad grave aguda ni tardía, excepto un paciente que falleció por hemorragia pulmonar.

En la Universidad de Indiana (11) se llevó a cabo un estudio fase I de escalada de dosis con esterotaxia en pacientes con cáncer de pulmón estadio I. La dosis fue escalada de 24 Gy en 3 fracciones a 60 Gy en 3 fracciones. De las 10 recaídas locales observadas (en un total de 47 pacientes), 9 ocurrieron con dosis/fracción < 16 Gy. Se obtuvo un buen control local en las cohortes de más altas dosis.

Nagata et al. (12), en un estudio de 45 pacientes con una dosis de 48 Gy en 4 fracciones y un seguimiento de 30 meses, obtuvieron un 98% de control local, recaída regional en 3 casos y metástasis en 9. La supervivencia global a 1 y 3 años: I-A, 92 y 83%, I-B, 82 y 72%, respectivamente. No aparecieron complicaciones G3 relacionadas con el tratamiento. En una serie de 43 pacientes tratados con *body gamma knife* (13) se obtuvo un control local a 3 años del 95%, con una supervivencia a 1, 2 y 3 años del 100, 91 y 91%, respectivamente, para los estadios I, y del 73, 64 y 64% para los estadios II. Toxicidad grado 3 en 1 caso.

Cuando la dosis equivalente biológica (DEB) es superior a 100 Gy, se obtienen mejores resultados en la tasa de recurrencia y la superviven-

cia que cuando la DEB es < 100 Gy, tal y como concluye la revisión de Hiraoka et al. (14). También se ha observado que el volumen del GTV influye en los resultados (15), siendo éstos más favorables cuando el GTV es < 65 cc.

Metástasis pulmonares

Tradicionalmente, la radioterapia no ha sido una de las armas terapéuticas en las metástasis pulmonares. A partir de los resultados obtenidos con radiocirugía en metástasis cerebrales, se propuso que la radioterapia estereotáctica podría utilizarse con similares resultados en los pacientes con metástasis pulmonares.

Muchas series de estereotaxia pulmonar incluyen tanto tumores primarios como metástasis. Los esquemas y técnicas son iguales a los usados en los tumores primarios. Las tasas de control son elevadas y la toxicidad es escasa.

Okunieff et al. (16) trataron a 50 pacientes con un total de 125 lesiones metastásicas pulmonares. El 62% de los pacientes recibió 10 fracciones con una dosis de 5 Gy/fracción, obteniendo control local en el 83% de los pacientes y en el 94% de las lesiones tratadas. La mediana de supervivencia fue de 23,4 meses y la toxicidad grado 2 y grado 3 fue del 6,1 y 2%, respectivamente.

Wolf et al. (17) trataron con radioterapia estereotáctica, mediante campos estáticos y/o arcos dinámicos y con diferentes esquemas de dosis (10 Gy x 3, 12 Gy x 3, 26 Gy x 1), un total de 51 metástasis pulmonares. Obtuvieron un control local del 80% a 1 año, sin toxicidad G-3 y 2 casos de neumonitis G-2.

En un estudio fase I/II de radioterapia estereotáctica en metástasis pulmonares se analizaron 25 pacientes con metástasis pulmonares, tratados con dosis de 48 a 60 Gy en 3 fracciones, con control respiratorio y mediante un arco dinámico conformado. Los resultados iniciales mostraron que el tratamiento era bien tolerado y la toxicidad temprana escasa (18).

Conclusiones

- Numerosos estudios han documentado la eficacia y seguridad de la estereotaxia en el CPCNP precoz y en metástasis pulmonares. Aunque los seguimientos son cortos, la tasa de control y supervivencia general son altas y más favorables que con radioterapia convencional.
- Existen múltiples técnicas, esquemas y fraccionamientos con buenos resultados, tratamientos bien tolerados y escasa toxicidad. Mejores resultados con DEB > 100 Gy y con GTV < 65 cc.
- La elección de la técnica, la dosis y el fraccionamiento deben adaptarse a los medios disponibles en cada momento.

Bibliografía

1. Wulf J, Handinger U, Oppitz U, et al. CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol*. 2000;57:225-36
2. Cheung PC, Sixel KE, Tirona R, et al. Reproducibility of lung tumour position and reduction of lung mass within planning target volume, using an active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57: 1437-42.
3. Shimizu S, Shirato H, Oggura S, et al. Detection of lung tumour movement in real-time tumour tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51:304-10.
4. Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumour position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:243-52.
5. Liu R, Buatti JM, Howes TL, et al. Optimal number of beams for stereotactic body radiotherapy of lung and liver lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:906-12.
6. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for neumonitis, after 3D treatment for non-small lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:323-9.
7. Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:149-54.
8. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Estimation of tumour control probability model parameters

- from 3D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 1999;24:31-7.
9. Narayan S, Henning GT, Ten Haken RK, et al. Results following treatment to doses of 92.4 Gy or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;44:79-85.
 10. Langendijk JA, Aaronson NK, De Jong JM, et al. Quality of life after curative radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53:847-53.
 11. McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1010-5.
 12. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1427-1431.
 13. Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:117-25.
 14. Hiraoka M, Matsuo Y, Nagata Y. Stereotactic body radiation therapy for early-stage lung cancer. *Cancer Radiother*. 2007;11:32-5.
 15. Beitzler JJ, Badine EA, El-Sayah D, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-metastatic lung cancer: an analysis of 75 patients treated over 5 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:100-6.
 16. Okunieff P, Petersen A, Philip A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Act Oncol*. 2006;45:808-17.
 17. Wolf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a non-invasive approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:186-96.
 18. Schefter TE, Kavanagh BD, Raben D, et al. A phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases: initial report of dose escalation and early toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66: S120-7.

Tomoterapia en cáncer de pulmón

ROSA MORERA LÓPEZ

Unidad de Tomoterapia. Departamento de Oncología Radioterápica.
Grupo IMO. Clínica La Milagrosa. Madrid

Introducción

La radioterapia (RT) se utiliza en el tratamiento del 40%, aproximadamente, de los pacientes que son diagnosticados de cáncer de pulmón. Los estudios de escalada de dosis y fraccionamientos alterados han mostrado que se puede mejorar el control local, incrementando la dosis de radiación (1-3). Sin embargo, el principal factor limitante en escalar dosis en el tratamiento del cáncer de pulmón es la pérdida de función pulmonar, el desarrollo de radioneumonitis y la morbilidad esofágica.

Durante los diez últimos años se han desarrollado varias técnicas de irradiación para escalar dosis, al mismo tiempo que se minimizaba el volumen de tejido pulmonar sano irradiado; entre ellas, la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D), la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia con *gating* respiratorio. La mayor crítica que actualmente se hace a la IMRT es que no da la certeza geométrica del tumor y de los órganos de riesgo en cada sesión de tratamiento (4). Por ello, se necesita disponer de radioterapia guiada por imagen (IGRT) para mejorar la precisión de los tratamientos. La tomoterapia integra IMRT y IGRT.

La unidad de tomoterapia consta de un acelerador lineal y una TC que están montados o ensamblados en el mismo caballete de rota-

ción. Es un sistema de radioterapia guiado por TC (fig. 1).

La tomoterapia helicoidal es una nueva técnica de radioterapia de intensidad modulada mediante un haz rotatorio generado en un acelerador lineal que emite radiación de forma continua y simultáneamente, mientras la mesa de tratamiento desplaza longitudinalmente al paciente a través del haz de radiación (5, 6) (fig. 2).

La unidad de tomoterapia integra un acelerador lineal que trabaja con fotones de 6 MV y un sistema de detección de la salida del haz de radiación que genera una imagen tipo TC con fotones de 3,5 MV. Dispone de un colima-

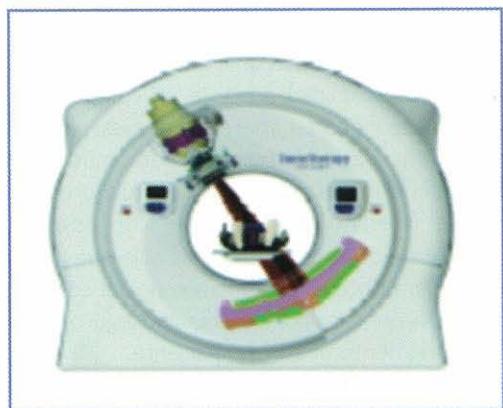


FIGURA 1. Sistema de radioterapia guiado por TC.

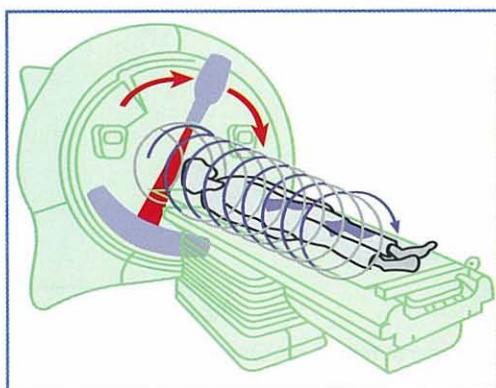


FIGURA 2. Tomoterapia helicoidal.

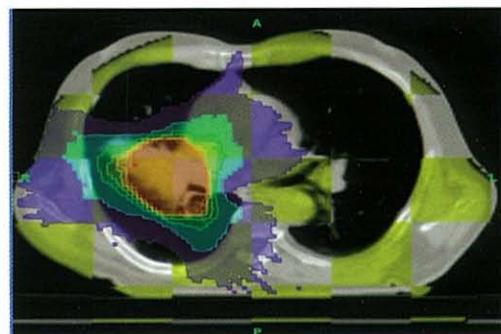


FIGURA 3. Tomoimagen de tomoterapia helicoidal.

dor primario que produce el haz con una anchura de 40 cm y un espesor que varía desde pocos milímetros hasta 50 mm. Orthogonal al ancho del haz de radiación existe un colimador multiláminas (MLC) binario compuesto por 64 láminas, cada una de ellas con un ancho de 6,25 mm (7). Estas láminas modifican la forma del haz de radiación mediante un sistema de apertura-cierre, generando pequeños haces individuales denominados *beamlets*. El tiempo de transición para las láminas está entre 20-30 millisegundos.

La unidad de tratamiento se completa con un sistema de detectores de radiación en el lado de salida del haz. Este sistema detector puede ser usado para adquirir una imagen de CT megavoltaje (MVCT) del paciente en la posición de tratamiento, también llamada tomoimagen. El acelerador lineal utiliza entonces fotones de 3,5 MV, y la dosis administrada al paciente durante la adquisición de la imagen está por debajo de 5 cGy. La unidad produce un corte de TC cada 5 segundos. La imagen generada permite claramente distinguir pulmón, grasa, músculo y hueso. El riñón, el cristalino, la cápsula prostática y el intestino se pueden ver con dosis de 1 cGy. Esta dosis es mucho más baja que la utilizada para obtener una imagen portal convencional, lo que significa que resulta seguro realizar diariamente una TC al paciente.

En el día a día de un tratamiento radioterápico realizado con tomoterapia, el paciente se posiciona, antes de la irradiación, en las condi-

ciones de inmovilización y posición previamente consideradas con ayuda del láser. Es entonces cuando se realiza la tomoimagen (imagen CT con megavoltaje) sobre la zona de interés donde está situado el tumor. Las imágenes son generadas en tiempo real y, mediante una herramienta de fusión disponible en la consola de control de la unidad, se fusiona la imagen de megavoltaje CT con la de la TC previa de planificación del paciente (fig. 3). La herramienta de fusión permite tanto la fusión automática como la manual, con ayuda de marcas óseas localizadoras. Las correcciones de traslación y rotación se pueden hacer para reposicionar al paciente precisamente en la original posición simulada de tratamiento. Así, no sólo se comprueba que tanto el paciente como las estructuras internas están correctamente posicionados sino que, además, se puede detectar si han ocurrido modificaciones en el tamaño y/o la forma del tumor, o en la anatomía del paciente. De este modo, hay la certeza de que el tumor recibirá el tratamiento planificado (8) (fig. 3).

Además, la unidad de tomoterapia permite verificar la dosis administrada en cada sesión mediante un detector de megavoltaje que recoge la cantidad de radiación que ha recibido el paciente durante el tratamiento. Esta tomoimagen realizada durante el tratamiento proporciona información para poder reconstruir la dosis recibida. En condiciones ideales, si la anatomía del paciente, su posicionamiento y su tratamien-

to planificado no varían, no será necesaria la reconstrucción de la dosis. Sin embargo, en condiciones clínicas, la reconstrucción de la dosis es muy útil para poder asegurar que la dosis administrada es realmente la dosis planificada, permitiendo, además, compararlas.

Ventajas clínicas de la tomoterapia en cáncer de pulmón

Las principales estructuras limitantes de dosis, cuando se trata un cáncer de pulmón, son los pulmones, la médula espinal y el esófago. Scrimger et al. (9) publicaron el primer estudio donde se hacía un análisis comparativo de tratamiento de cáncer de pulmón con RTC-3D y con tomoterapia. El propósito de este estudio fue investigar el impacto de la tomoterapia en la dosis administrada a los pulmones y otros tejidos sanos en comparación con técnicas estándar de irradiación, con el objetivo de aclarar si la tomoterapia puede ser útil para conseguir escalada de dosis en el tratamiento del cáncer de pulmón, teniendo en cuenta la crítica de que estas técnicas consiguen administrar radioterapia muy conformada, a expensas de una alta dosis integral en los tejidos sanos.

Se eligieron como parámetros para estudiar la dosis en pulmones la dosis media pulmonar y el V20. Los hallazgos mostraron que usando tomoterapia, la dosis media pulmonar fue reducida en un 30% y el V20 en un 22%, en comparación con técnicas convencionales de irradiación. La magnitud de reducción fue similar en los 5 casos de cáncer de pulmón estudiados, a pesar de existir diferencias en el tamaño y la localización de los tumores.

Asumiendo como criterio de tolerancia de los tejidos sanos una dosis pulmonar media de 18,5 Gy, la tomoterapia permitiría un incremento mayor de la dosis prescrita, de hasta el 124% (134 Gy al tumor), mientras que con RT convencional el incremento es sólo del 31% (74 Gy al tumor). La dosis media en el esófago fue menor con tomoterapia en todos los casos ana-

lizados, con excepción de un caso con localización tumoral central. Con respecto a la dosis media en médula espinal, ésta fue marcadamente inferior con tomoterapia en todos los casos.

Con respecto al índice de conformación de la dosis, medido como la tasa de volumen tumor incluido en la isodosis de prescripción en relación con volumen tumor, éste fue de 2,41 en RT convencional y de 1,37 en tomoterapia, lo cual significa que en adición con el PTV, el 141% y el 37% de volumen tisular normal pulmonar recibió la dosis prescrita, respectivamente.

El empleo de tomoterapia para tratar cáncer de pulmón dentro del contexto de escalada de dosis ha permitido una observación sobre la regresión de los tumores pulmonares durante el curso de la radioterapia (10-12) (fig. 4).

Con anterioridad a la IGRT, sólo había una evaluación cuantitativa realizada con imágenes portales durante el curso del tratamiento (13). En este artículo, los autores concluyen que en el 40% de los pacientes se observó una reducción tumoral de, al menos, un 20%. Dado que esta evaluación se realizó con imágenes portales, no siendo posible realizar una evaluación volumétrica, es difícil comparar esta experiencia con las de IGRT.

La primera observación realizada con tomoterapia de reducción tumoral durante el curso de radioterapia mostró una tasa de regresión relativamente constante en los 10 pacientes evaluados, con una media de 1,2% por día y un rango de 0,6 a 2,3%. La tasa de regresión fue menor en los tumores de pequeño tamaño y mayor en los tumores más grandes (10). Es posible que esta tasa de regresión tuviera significación clínica si la observación hecha durante el tratamiento se correlaciona con control local o supervivencia global. Todo ello deberá ser investigado.

Con base en esta observación, y teniendo en cuenta que el mayor factor limitante para la escalada de dosis en cáncer de pulmón es la toxicidad sobre los tejidos sanos, el plantear radiotherapy adaptada en el pulmón sería el siguiente escalón a la IGRT. Las ventajas de la terapia adaptada parecen ser mayores para los pacien-

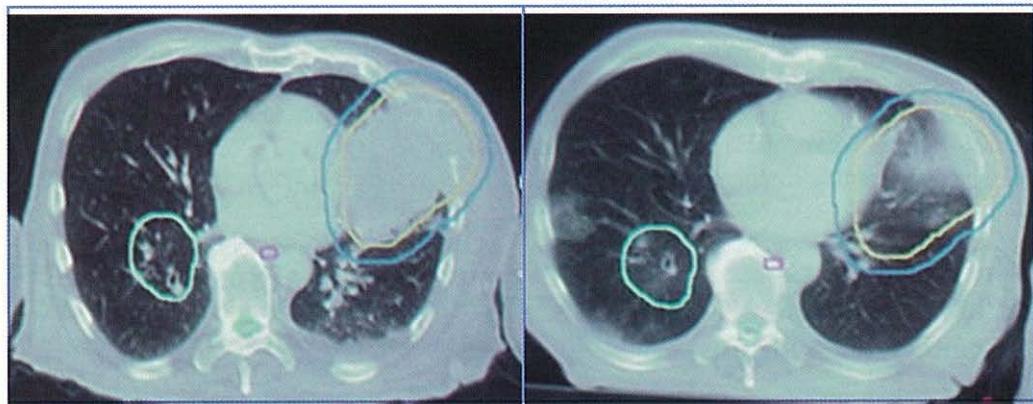


FIGURA 4. Regresión de un tumor pulmonar.

tes con volúmenes tumorales iniciales más grandes (11), ya que estos pacientes parecen tener mayores tasas de regresión tumoral y, consecuentemente, las mayores ventajas dosimétricas de la terapia adaptada. Según Ramsey et al. (11), en el curso del tratamiento se observó una reducción media del 31% en el volumen original de GTV. Estas modificaciones geométricas del tumor significaron que el volumen de pulmón ipsilateral que recibió > 20 Gy podría reducirse una media del 21% si se hiciera una adaptación semanal del tratamiento. El mayor peligro de la *terapia adaptada* en cáncer de pulmón es la infradosificación de la extensión microscópica de la enfermedad. Cuando se reduce el tamaño de los campos de tratamiento en función de la reducción del tumor, se asume que la extensión microscópica (no visible en las imágenes de diagnóstico) está también reduciéndose en la misma medida. Serán necesarios estudios prospectivos multiinstitucionales para evaluar la potencial infradosificación de la enfermedad microscópica.

La respuesta del tumor al tratamiento medida directamente durante la IGRT permitiría desarrollar un modelo empírico para predecir la respuesta tumoral mientras que el paciente se está tratando. Esta técnica, llamada *radioterapia predictiva* (12), utilizaría una base de datos de respuesta de tumores ya tratados para predecir la respuesta de nuevos pacientes con un

número limitado de observaciones recogidas tempranamente en el tratamiento. Esta predicción del comportamiento del tumor puede ser usada, en potencia, para ajustar el curso del tratamiento.

Además, se podrían añadir datos de QT neoadyuvante, concurrente y adyuvante y tipo histológico para predecir la respuesta tumoral de cada paciente, pudiendo plantear alternativas en el régimen de tratamiento y, en los que la predicción sea de buena respuesta, se podría plantear la reoptimización con el potencial de minimizar la toxicidad pulmonar y maximizar la escalada de dosis (12).

Tratamientos de radioterapia estereotáctica corporal hipofraccionada con tomoterapia en tumores pulmonares

Aunque la cirugía es el pilar fundamental del tratamiento de los tumores pulmonares en estadio precoz, existe una considerable proporción de pacientes en los que no es posible —edad avanzada, mal estado general, función pulmonar deteriorada, comorbilidad médica, tumores irresecables, rechazo del paciente a la cirugía—. En todos estos supuestos, la radioterapia estereo-

táctica corporal (SBRT) es una alternativa terapéutica, siempre que no exista afectación ganglionar mediastínica. Además, esta técnica puede ser útil en el tratamiento de pacientes con metástasis pulmonares aún no estando aclarado si el control local de las metástasis puede mejorar su supervivencia (14).

Así pues, la SBRT es clínicamente razonable si la morbilidad del tratamiento no devalúa su eficacia. La experiencia con esta estrategia terapéutica está evolucionando rápidamente y existen revisiones realizadas que han examinado su aparente seguridad (15).

Se ha revisado un total de 15 series de SBRT en pulmón que han incluido 683 pacientes (ta-

bla 1). Un total de 5 series han estudiado exclusivamente a pacientes con tumores primarios pulmonares, el resto incluyen tumores primarios y metástasis pulmonares. Los tratamientos se han realizado con diferentes unidades de irradiación y diferentes mecanismos de inmovilización, algunas con *gating* respiratorio y otras con sistemas de compresión abdominal para reducir la excursión diafragmática. Como se observa en la tabla 1, las tasas de control local son excelentes, con rangos del 85 al 97%, y una toxicidad aguda relevante > grado 2, que ocurrió tan sólo en 0-8% de los pacientes.

Por lo tanto, la SBRT es un buen método para incrementar la dosis sobre el tumor mientras que

TABLA 1. Resultados de SBRT en pulmón

Autores	N.º pac.	NSCLC	Tamaño medio de la lesión	Dosis total	Tasas de control local	Tiempo medio de seguimiento (rango)	Toxicidad aguda (Grado 1-2) (%)	Toxicidad aguda (Grado 3-5) (%)	Toxicidad crónica (Grado 3-5) (%)
Blomgren et al.	13	18	48 ml	15-45	94	8,2	NR	NR	6
Uematsu et al.	45	35	7,2 ml* (media)	30-75	97	11	11	0	0
Wulf et al.	26	44	57 ml	30	85	8	22	0	7
									1 muerte 0
Nakagawa et al.	15	5	Pulmón 4,5 ml (CW 40 ml)	15-25	95	10	0	0	
	22			48-60		24 (2-44)			0
Fukumoto et al.	40	100	10 ml	40-48	94	18-19	27	0	0
Nagata et al.		78	12,6 ml		94 (pulmón ca) 67 (encontrado)		NR	0	
	10			19-26		14,9			
						15,2			0
Hof et al.	37	100	12 ml	24-60	80	13	0	0	0
Timmerman et al.	23	100	22,5 ml	20-30	84 (resp 87)	18	49	8	0
Hara et al.	28	22	5,8 ml (media)	30-40	83	17	13	4	0
Lee et al.	45	32	41,4 ml (PTV)	48-60	89		0	0	0
Onimaru et al.		57	9,2 ml*		88	60	4	2	
						7			1 muerte 0
Uematsu et al.	23	100	17 ml*	15	94		16	0	0
Whyte et al.		65	NR (rango 0,5-65 ml*)		~91 (2-23 PD, NR)	24	0		
	265			18-75		9-11			
Onishi et al.	61	100	11,5 ml*		85,5			4	1,2
Wolf et al.		33	22 ml		95 (pulmón ca) 90 (encontrado)		11	0	0
							6		

Listado por fecha de publicación. NSCLC: cáncer de pulmón de célula no pequeña. CW: pared torácica.

* No incluye el grado 1 de neumonitis (ver sección). * Datos calculados del informe original de cm a ml con la fórmula: volumen de la esfera = $(\pi \times d^3)/6$.

se minimiza la dosis en los tejidos normales de alrededor. Para conseguir esto sería necesario disponer de los siguientes requisitos (16):

- Conocer las características específicas del movimiento del tumor empleando TC-4D e incorporarlo en la planificación del tratamiento.
- Minimizar el movimiento utilizando posicionamientos reproducibles con adecuados sistemas de inmovilización.
- Utilizar imagen guiada diariamente pretratamiento.
- Reposicionar automáticamente al paciente pretratamiento realizando acoplamiento sobre el objetivo más que sobre la anatomía ósea.
- Administrar distribuciones de dosis altamente conformadas minimizando la dosis que reciben los pulmones, el corazón, los bronquios principales, el plexo braquial, la médula espinal y el esófago.
- Utilizar esquemas multifracción de corta duración pero administrando altas dosis por fracción.

Todos estos requisitos se cumplen cuando se utiliza la tomoterapia (fig. 5).

La primera serie de SBRT hipofraccionada en pulmón publicada con tomoterapia es la de Hodge et al. (16). Fueron tratados 9 pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña inoperables, T1-2 N0, siendo requisito que el

tumor estuviera a más de 2 cm de carina, bronquios principales y bronquios secundarios. La dosis administrada fue de 5×12 Gy en 2 semanas. Los resultados en 4 pacientes en los que se realizó largo seguimiento (más de 12 meses) fueron de respuesta completa en 3 pacientes y de respuesta parcial en 1 paciente. No hubo toxicidad aguda relevante grado 2 o mayor en ninguno de los pacientes.

Como punto de controversia aún no aclarado en las series publicadas, está el tema de la dosis administrada. Hay, además, autores que defienden administrar diferentes dosis en función de si se tratan tumores primarios pulmonares o metástasis (17). Por tanto, no existen datos concluyentes con respecto al número y tamaño óptimo de fracciones ni de la dosis total.

Otro punto de controversia es el plantear SBRT sobre lesiones pulmonares de localización central. Actualmente, el estudio que está llevando a cabo la RTOG (RTOG 0236) establece la exclusión de pacientes con tumores situados a una distancia menor o igual a 2 cm de las vías aéreas principales (carina, bronquios principales y bronquios secundarios), pero existen series publicadas donde el tratamiento de lesiones centrales no supuso un incremento de las complicaciones (18).

Por último, mientras que las dosis de tolerancia y los volúmenes son bien conocidos para la radioterapia fraccionada en cáncer de pulmón, estos datos no están disponibles para SBRT. Recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de pulmón tratados con SBRT (19) donde se establece que, en radioterapia fraccionada, la dosis media pulmonar y el V20 o V30 son los parámetros más predictivos de la probabilidad de complicaciones en los tejidos normales, usando el modelo lineal cuadrático. Asumiendo 30 fracciones y un α/β de 3 Gy, los parámetros equivalentes para los tratamientos en dosis única serían el V7 y el V10. En este estudio, la dosis media, V7 y V10 fueron calculados para el pulmón ipsilateral, excluyendo el PTV.

Las limitaciones de dosis establecidas para el resto de órganos de riesgo siguiendo el proto-

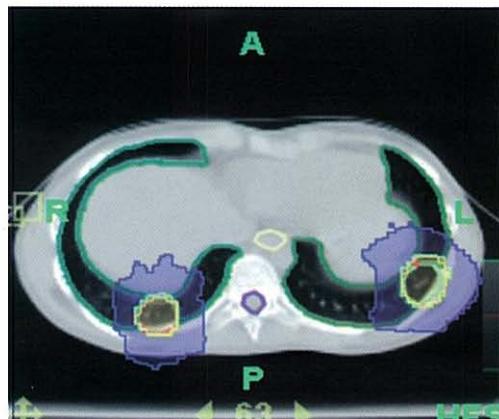


FIGURA 5. Imagen de tomoterapia.

colo 0236 RTOG son: *a)* para corazón, tráquea y bronquios principales, 30 Gy como dosis máxima a un punto; *b)* para esófago, 27 Gy como dosis máxima a un punto; *c)* para plexo braquial, 24 Gy como dosis máxima a un punto, y *d)* para médula espinal, 18 Gy como dosis máxima a un punto. Con respecto a la dosis en pulmones, establecen V20 < 10% (20).

Conclusiones

La tomoterapia, como técnica de irradiación elegida en el tratamiento de los cánceres de pulmón, permite una significativa reducción de dosis sobre pulmón, médula espinal y esófago cuando es comparada con técnicas de irradiación convencional como RTC-3D, y permite escalar dosis en el tumor en pacientes seleccionados sin incrementar la tasa de complicaciones.

La posibilidad de realizar tomoimagen diaria previa a cada sesión demuestra la regresión tumoral que se produce, pudiendo ser cuantificada. Se deberán investigar las correlaciones clínicas entre esta observación hecha durante el curso de tratamiento y los resultados últimos, como, por ejemplo, el control local.

La SBRT es una modalidad de tratamiento segura y efectiva en el cuidado de tumores pulmonares primarios en estadios precoces y metástasis pulmonares. Su administración, mediante radioterapia guiada por imagen a través de tomoterapia, permite utilizar esquemas de hipofraccionamiento con excelentes resultados en términos de control local tumoral y muy buena tolerancia por parte de los pacientes. Sin embargo, la dosis y los esquemas de fraccionamiento deberán ser estudiados con más intensidad.

Bibliografía

- Pérez CA, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy: report of the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1987;59:1874-81.
- Cox JD, et al. N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol*. 1991;20:7-12.
- Hazuka MB, et al. Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol*. 1993;27:273-84.
- Beavis A, et al. Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol*. 2004;77:285-95.
- Forrest L. The utility of megavoltage computed tomography images from a helical tomotherapy system for set up verification purposes. *Int J Radiation Biol Phys*. 2004;60:1639-44.
- Mackie TR. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 1999;9: 108-17.
- Mackie TR. Intensity-modulated radiation therapy: the state of the art. College Park (MD): American Association of Physicists in Medicine; 2003. p. 247-84.
- Kron T. Helical tomotherapy planning: overlap between target and critical structures as a predictor of plan quality. Integrated Cancer Program. London Health Sciences Centre (GB) and University of Western Ontario (Canada).
- Scrimger RA, et al. Reduction in radiation dose to lung and other normal tissues using helical tomotherapy to treat lung cancer, in comparison to conventional field arrangements. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:70-8.
- Kupelian P, et al. Serial megavoltage CT imaging during external beam radiotherapy for non-small cell lung cancer: observations on tumour regression during treatment. *Int J Radiat Oncol*. 2005;63:1024-8.
- Ramsey CR, et al. A technique for adaptive image-guided helical tomotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2006;64:1237-44.
- Seibert RM, et al. A model for predicting lung cancer response to therapy. *Int J Radiat Oncol* 2007;67: 601-9.
- Erridge SC, et al. Portal imaging to assess set-up errors, tumour motion, and tumour shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2003;66:75-85.
- Lee S, et al. Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumours in the lung. *Lung Cancer*. 2003;40:309-15.
- Sampson M, et al. Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge? *Semin Radiat Oncol*. 2006;67-76.
- Hodge W, et al. Feasibility report of image guided stereotactic body radiotherapy (IG-SBRT) with tomotherapy for early stage medically inoperable lung cancer using extreme hypofractionation. *Acta Oncol*. 2006;45:890-6.

17. Fuss M, et al. Tomotherapy stereotactic body radiation therapy: Techniques and comparison between modalities. *Acta Oncol.* 2006;45:953-60.
18. Yoyner M, et al. Stereotactic body radiation therapy for centrally located lung lesions. *Acta Oncol.* 2006;45: 802-7.
19. Kyas I, et al. Prediction of radiation therapy of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2007;67:768-74.
20. Baisden JM, et al. Dose as a function of lung volume and planned treatment volume in helical tomotherapy intensity-modulated radiation therapy-based stereotactic body radiation therapy for small lung tumours. *Int J Radiat Oncol.* 2007;68:1229-37.

Papel de la PET-TC con 18F-FDG en la evaluación y el seguimiento de pacientes con cáncer de pulmón tratados con radioquimioterapia

B. CABALLERO PEREA, M. J. RUIZ PÉREZ DE VILLAR,
C. DE LA FUENTE ALONSO, A. VICEDO GONZÁLEZ*,
L. MIRALLES OLIVAR, M. CORONADO POGGIO**, A. MAÑAS RUEDA
Servicio de Oncología Radioterápica. * Servicio de Radiofísica.
** Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

Numerosos trabajos publicados están demostrando que la PET-TC con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) permite evaluar la respuesta al tratamiento radioquimioterápico mejor que los métodos de imagen tradicionales (TC, RM), o al menos, añadir información metabólica a los cambios anatómicos objetivados por éstos. Esta exploración detecta el incremento de glucosa marcada que existe en las células tumorales, consecuencia de cambios sucedidos en su metabolismo. El aumento de captación refleja, según algunos autores, la actividad proliferativa (Ki 67) y el número de células tumorales viables.

La TC, por su bajo coste y accesibilidad, ha sido la prueba de elección en el seguimiento del cáncer de pulmón, pero determinados cambios ocasionados por el tratamiento pueden ser erróneamente interpretados como recidivas.

La PET, por su parte, ha probado su papel en la detección precoz de recidivas, pero la imprecisión en la localización anatómica de los hallazgos y los cambios inflamatorios posquirúrgicos o posradioterapia hacen que su especificidad disminuya hasta 6 meses después de los trata-

mientos, encontrando hasta un 8% de falsos positivos. La Agencia Española de Medicamentos autoriza, en su revisión de 2006 (1), su uso en la estadificación y en la detección en caso de sospecha razonable de recidiva (por alteración de otras pruebas de imagen, aumento de marcadores tumorales o presencia de síntomas). Por el momento no se ha pronunciado respecto de la indicación en el control del tratamiento ni en el seguimiento posterior.

En este trabajo se presenta la tendencia actual en la utilización de la PET-TC en el seguimiento del paciente tratado con radioquimioterapia, reflejada en la literatura, y la reciente experiencia adquirida en el Hospital Universitario La Paz. No nos referiremos al cada vez más importante papel que supone en la delimitación de los volúmenes blanco en radioterapia, ya que se precisaría otro capítulo específico.

Criterios de valoración de imágenes TC, PET y PET-TC

El método más tradicional para valorar la respuesta al tratamiento es la TC y su criterio

TABLA 1. Criterios RECIST para valorar la respuesta terapéutica con TC

Progresión	Crecimiento $\geq 20\%$ de las lesiones o aparición de nuevas
Estabilización	Ni aumento del 20% ni disminución de 30%
Respuesta parcial	Reducción $\geq 30\%$ de las lesiones
Respuesta completa	Desaparición de las lesiones

de valoración está basado fundamentalmente en la variación de tamaño de las lesiones «medibles». Las recomendaciones más aceptadas en la actualidad para esta evaluación están recogidas en los criterios elaborados por el grupo Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group (RECIST) (2) (tabla 1).

Determinar la respuesta tumoral teniendo en cuenta sólo el tamaño, puede ser problemático. La respuesta puede ser mal interpretada por las reacciones cicatriciales e inflamatorias, que enmascaran la regresión tumoral. Además, la respuesta morfológica al tratamiento ocurre entre varias semanas y meses después de su finalización, por lo que puede tardarse en detectarla aun existiendo. También puede ocurrir, como consecuencia, que los pacientes «no respondedores» al tratamiento sigan siendo tratados durante ese tiempo sin beneficio. El uso de la PET-TC puede ser útil en aclarar algunas de estas situaciones al aportar datos de respuesta metabólica simultáneos a su localización anatómica precisa.

La valoración de las imágenes PET puede realizarse por 3 métodos:

- Cualitativo: la interpretación visual. Es el método más sencillo pero el más subjetivo.
- Semicuantitativo: el SUV (*Standardized Uptake Value*). El más utilizado en combinación con el visual.
- Cinético cuantitativo: más complejo de utilizar en clínica y, por ello, el menos empleado.

Hasta el momento, el SUV ha sido el más comúnmente utilizado para evaluar cuantitativamente la respuesta tumoral. Es más reproducible y menos subjetivo que el análisis visual. El SUV_{máx} representa mejor la parte con mayor

actividad metabólica del tumor. No existe acuerdo en la bibliografía médica respecto a seleccionar un valor de corte que sea diagnóstico (podría ser razonable utilizar el valor de 5 para reducir la tasa de falsos positivos, en lugar de 2,5). Sin embargo, no parece tener tanta importancia con fines diagnósticos o de estadificación como con fines pronósticos, de evaluación de respuesta o de investigación (3). Se ha demostrado que se correlaciona con el grado, con el estadio y que es un factor pronóstico de respuesta, de recurrencia y de supervivencia.

El SUV_{máx} no debe utilizarse como un valor absoluto. Varios estudios han confirmado que su reproductibilidad en pacientes no tratados tiene un coeficiente de variación en torno al 10%. Esto es debido a factores como la adquisición y la reconstrucción de imágenes, el tamaño de la lesión o los valores de glucemia, por lo que su utilización puede ser discutida. No obstante, en el seguimiento del tratamiento es preciso realizar una comparación intraindividual de la captación de glucosa, por lo que, si se realizan estudios del mismo individuo bajo las mismas condiciones y mismo protocolo, pueden ser eliminados muchos de estos factores de confusión. Para anular algunos de estos, se recomienda que los estudios de un paciente concreto se lleven a cabo siempre en el mismo equipo, aspecto que suscribe la Agencia Española de Medicamentos.

La European Organization for Research and Treatment Care (EORTC) propuso en 1999 unos criterios similares a los RECIST para evaluar la respuesta metabólica de los tumores con imágenes PET con glucosa FDG (4) (tabla 2). La previsión del grupo de investigación fue actualizar los criterios en el año 2002, pero todavía no se han divulgado nuevos datos.

TABLA 2. Propuesta de criterios de la EORTC para valorar la respuesta terapéutica con PET*

Progresión	Aumento del SUV > 25% en la región tumoral definida en el PET inicial Aumento visible de la captación en la zona tumoral (20% del diámetro mayor) Aparición de nuevas captaciones en lesiones metastásicas
Estabilización	Aumento del SUV en el tumor < 25% o disminución < 15% Sin aumento visible de captación en la zona tumoral conocida (20% del diámetro mayor)
Respuesta parcial	Reducción del SUV > 15-25% en el tumor después de 1 ciclo de QT y reducción > 25% después de más de 1 ciclo Una reducción de la extensión de la captación no es un requisito de respuesta parcial
Respuesta completa	Ausencia de captación en la zona tumoral, siendo la captación idéntica a la de los tejidos normales circundantes

* Empíricamente se considera útil el valor de corte del SUV en el 25%.

Hay múltiples estudios en los que se ha demostrado que la estadificación con PET-TC es superior a la realizada con el uso exclusivo de TC o de PET, pero no suficientes en los que se haya evaluado su superioridad en el control del tratamiento. La PET suele utilizar la cuantificación de FDG intratumoral para la monitorización de respuesta, pero hay argumentos teóricos que apoyarían que sería mejor usar la captación total tumoral (media de concentración intratumoral de FDG x el volumen tumoral en TC), con lo que el uso de la PET-TC sería superior al de TC o PET exclusivos (5).

Un aspecto importante que considerar en el control con glucosa es que tiene la peculiaridad de que es captada tanto por las células tumorales como por algunas células normales. Por tanto, es importante conocer qué causas de captación fisiológica y procesos inflamatorios, benignos o infecciosos, pueden representar falsos positivos en el tórax, tales como:

- Infección o inflamación de pulmón, pleura o mediastino.
- Tumores benignos de mediastino, pleura, raíces nerviosas o hueso.
- Captación fisiológica: músculo tras actividad, timo hasta la pubertad o tras quimioterapia, médula ósea tras quimioterapia o factores estimulantes de colonias, grasa parda.

- Iatrogénica: tras biopsia, irradiación o traqueotomía.

En las exploraciones completas, son zonas de captación fisiológica el cerebro, las glándulas salivales, las cuerdas vocales, el corazón y los órganos sólidos del abdomen; también el conjunto vascular, la eliminación intestinal y urinaria y las zonas de esofagitis. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede predisponer a captación muscular torácica y abdominal, al igual que la administración de insulina. Asimismo, los falsos negativos pueden estar relacionados con lesiones malignas de pequeño tamaño o con tumores con poca avidez por la glucosa, como el cáncer bronquioalveolar.

En cuanto a los cambios de captación de glucosa ocurridos durante el tratamiento, estudios *in vitro* han demostrado que la radioterapia y la quimioterapia pueden producir un fenómeno de flare (llamarada) metabólico que ha sido atribuido a la activación de mecanismos de reparación celular dependientes de la energía. Por este motivo, parece conveniente no realizar los estudios de reevaluación hasta unas semanas después de finalizar los tratamientos. No obstante, los estudios *in vitro* miden la actividad sobre células supervivientes, mientras que *in vivo* las imágenes PET estarían mostrando una combinación de este potencial aumento de captación

ción en células supervivientes, con un descenso en la captación de células muertas como consecuencia del tratamiento.

El empleo de 18F-fluorotimidina (FTL) como marcador de proliferación celular parece tener un futuro prometedor en el control de la respuesta al tratamiento. Estudios en animales han demostrado que la inhibición celular producida por la quimioterapia y la radioterapia se corresponde con una rápida disminución de su captación. En un futuro es posible que algunos aminoácidos marcados puedan ser útiles en el seguimiento del tratamiento, dado que no son acumulados en las células inflamatorias, al contrario que la FDG. No obstante, todavía no están aplicados a la clínica diaria.

Parece que la obtención de imágenes con equipos de PET-TC provistos de *gating* respiratorio (PET-TC 4D) puede mejorar la evaluación cualitativa y cuantitativa.

sos positivos por los cambios inflamatorios producidos.

Está en discusión si la PET positiva en mediastino tras inducción puede evitar la mediastinoscopia; al menos, puede servir de guía para biopsiar las zonas sospechosas ya sea por mediastinoscopia o por otros procedimientos diagnósticos menos invasivos y, además, excluir la enfermedad metastásica. De lo aprendido del estudio 08981 (7) de la EORTC, se deduce que sería preferible reservar la mediastinoscopia para la reestadificación y emplear métodos mínimamente invasivos en la estadificación (EBUS y EUS –ecoendoscopia bronquial y esofágica–).

Los criterios de valoración de respuesta son diversos, y los más utilizados son: *a)* una reducción del SUV \geq del 80 % puede predecir la respuesta patológica completa con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100 % (8), y *b)* una reducción del SUV $< 25\%$ es criterio de exclusión para la resección (9).

Uso durante el tratamiento

Valoración de tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia

La PET puede ser empleada para evaluar la resecabilidad del tumor tras quimioterapia, radiotherapy o radioquimioterapia de inducción. La sensibilidad para detectar enfermedad residual en la localización del tumor primario varía entre el 88 y el 97%. Es comprometido dar cifras de especificidad, porque es difícil encontrar una respuesta patológica completa en estas series.

Para la reestadificación del mediastino, la PET parece no ser tan adecuada como en los pacientes no tratados (sensibilidad entre 58 y 71%), incluso algún estudio apunta una muy variable sensibilidad entre distintas áreas ganglionares (p. ej., 100% para adenopatías parahiliares frente a 15% en hiliares) (6). La especificidad parece ser mejor (entre 61 y 93%), sobre todo cuando el tratamiento de inducción ha sido la quimioterapia. Hay que tener en cuenta que con el empleo de radioterapia pueden generarse fal-

Monitorización del tratamiento radical con radioterapia y quimioterapia. Evaluación precoz de la respuesta al tratamiento

La PET tendría la ventaja de controlar mejor la respuesta al tratamiento, por detectar cambios funcionales en la viabilidad tumoral antes de que se produzcan cambios estructurales detectables por TC. Esto podría suponer una ventaja, detectando a los pacientes respondedores al tratamiento y evitando que los no respondedores sean sometidos a tratamientos que no les van a ser de utilidad. Se conseguiría un beneficio en reducción de toxicidad y gasto innecesario.

Para evaluar la eficacia en detectar los pacientes respondedores, Weber et al. (10) estudiaron a 57 pacientes a los que se realizó una PET 1 semana antes y 3 semanas después del primer ciclo de quimioterapia. Existía una clara correlación entre respuesta metabólica y resultado final del tratamiento, de tal manera que una respuesta metabólica precoz se asociaba con mejor super-

vivencia (252 días en respondedores frente a 151 días en no respondedores) y tiempo a la progresión (163 días y 54 días, respectivamente). Planteaba que se podría evitar morbilidad y coste de tratamientos no útiles para los pacientes no respondedores acortando estudios fase II. La respuesta precoz metabólica predecía la respuesta del tumor primario con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 74% ($p < 0,0001$).

Los tiempos en los que debe realizarse la exploración están en discusión y tampoco hay un criterio uniforme de valoración de respuesta. El valor significativo de corte del SUV varía entre 3 y 15, según diferentes estudios.

Hasta ahora, la PET utilizada para evaluar la respuesta se realizaba al menos 6 meses después de la radioterapia. Esta recomendación es por una supuesta dificultad en la interpretación debido al aumento de captación de glucosa provocado por la inflamación secundaria al tratamiento.

Un estudio fase I con 23 pacientes (11) ha estudiado cuál es la tendencia del SUV en los pacientes tratados con radioterapia realizando PET-TC seriadas (día 7 y 14 durante la radioterapia y día 70 después del último día de radioterapia). En los respondedores no existía una variación del $SUV_{máx}$ a lo largo de las exploraciones. En los no respondedores se observaba un ascenso del $SUV_{máx}$ del 48% durante la primera semana ($p = 0,02$) y un descenso del 15% durante la segunda ($p = 0,04$). Se encontró una gran variabilidad intraindividual en la evolución del $SUV_{máx}$.

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio piloto con 15 pacientes (12) que ha encontrado correlación entre la respuesta metabólica tumoral a los 45 Gy y la respuesta obtenida a los 3 meses, pero no con el efecto sobre el pulmón sano. El pico medio de actividad FDG en el tumor fue 5,2, 2,5 y 1,7 en los estudios pretratamiento, a los 45 Gy y postratamiento, respectivamente. Sobre el pulmón fueron 1,47, 0,52 y 1,29, respectivamente.

En consecuencia con los resultados de ambos estudios, se propone que la PET-TC que se realice para controlar la respuesta a la radiote-

rapia lo sea a las 4 semanas (después de 45 Gy). Se plantea que los cambios radioinducidos en el pulmón «sano» no se objetivan hasta que pasan meses después de la radioterapia, poniendo en duda la idea clásica de que la radiación causa inflamación pulmonar aguda durante la radioterapia y reforzando la idea de que el pulmón es un tipo de tejido de reacción tardía. La PET-TC a los 45 Gy supondría una herramienta efectiva para individualizar la terapia adaptada y más adecuada para evaluar la respuesta que un estudio realizado tiempo después, en el que los cambios radioinducidos sobre el pulmón podrían confundirnos. La definición del GTV sobre el que sobreimpresionar sería idealmente realizada en ese momento.

Parece prometedor el papel que la PET-TC en el diseño de una terapia individualizada para cada paciente diagnosticado de cáncer de pulmón, y tal vez su empleo generará mejores resultados en términos de supervivencia y de calidad de vida al seleccionar los pacientes a los que realizar escalada de dosis.

Uso tras finalizar el tratamiento

Evaluación del paciente y valor pronóstico tras la finalización del tratamiento

Como en otros aspectos, la PET aporta una importante información sobre la biología del tumor que escapa a la información morfológica. La normalización del SUV tras el tratamiento parece ser un marcador de la respuesta tumoral completa, de mayor supervivencia y es un adecuado indicador de buen pronóstico. La evolución final del paciente se relaciona más con la agresividad biológica que con la cantidad de la masa tumoral residual.

La evaluación de la respuesta tras la finalización del tratamiento es el empleo más frecuente de la PET-TC en el seguimiento del cáncer pulmonar. Existe una elevada especificidad para distinguir cicatriz de tejido tumoral viable. Choi

et al. determinaron que existía una relación inversa entre tasa residual metabólica de glucosa y respuesta patológica tumoral en pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante radioquimioterápico del cáncer de pulmón localmente avanzado. Valores $< 0,040$ mol/min/g 2 semanas después del tratamiento (método cinético cuantitativo) se correspondían a respuestas patológicas completas en más del 95% de los casos.

En otro estudio realizado por MacManus et al. (13), con 73 pacientes tratados con radioterapia o radioquimioterapia, se obtuvo una respuesta completa evidenciada por PET en muchos más casos que por TC (30 frente a 10). Aunque tanto las respuestas objetivadas por PET como por TC fueron factor pronóstico de supervivencia, por PET resultaron mejor predictor en el análisis multivariante ($p < 0,0001$). Posteriormente demostraron que la supervivencia a 1 año era del 93% en pacientes con respuesta completa frente al 47% en ausencia de ésta (62 y 30%, respectivamente, a 2 años). Los que presentaban una respuesta metabólica completa mostraban, además, menores tasas de recidiva local y a distancia (14).

En cuanto al momento en que realizar la PET-TC de evaluación de respuesta después del tratamiento, hay que tener en cuenta en qué intervalo aparecen los cambios postratamiento. Existe controversia actual sobre el momento óptimo.

En un posterior análisis de los pacientes tratados en la institución de MacManus y Hicks, se evaluaron los cambios presumiblemente inflamatorios en el tejido sano incluido en el campo de irradiación. Se encontró correlación entre el grado de cambios radioinducidos y el grado de respuesta, tanto metabólica ($p < 0,0044$) como morfológica ($p = 0,029$). Se planteaba la hipótesis de que podría existir una relación con base genética entre la radiosensibilidad de las células tumorales y las sanas de un mismo individuo. La estratificación pronóstica por la respuesta metabólica, ya demostrada por su grupo (15), no se veía alterada por la captación de FDG en la pleura y el pulmón sano adyacente. Habría que señalar que muchos aumentos de captación, etiquetados por el médico nuclear como neumonitis radioinducida, presentaban un

SUV mayor de 2,5 y habrían sido interpretados como patológicos en estudios que utilizaran sólo ese valor de corte, en lugar de interpretarlos dentro del contexto clínico, generando falsos positivos. Se deduce que es muy importante que el oncólogo radioterápico, el médico nuclear y el radiólogo trabajen estrechamente a la hora de interpretar los estudios. La correlación de imágenes funcionales de PET y su correspondencia morfológica en TC también pueden aclarar múltiples dudas en este sentido, por lo que parece que puede ser de mucha mayor utilidad la PET-TC que ambos por separado. El Working Group American College of Radiology, la Society the Nuclear Medicine y la Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance recomiendan emitir un único y definitivo informe de las exploraciones de PET-TC (16).

Diagnóstico de la recidiva

El interés de la detección precoz de la recidiva locorregional está en relación con la prolongación de la supervivencia, al existir la posibilidad de ofrecer un tratamiento de rescate. Además, la detección de metástasis a distancia evita tratamientos locales innecesarios y permite seleccionar la opción más adecuada.

Habría que preguntarse si el SUV es diferente en el tumor no tratado frente al tumor recidivado. En series como la de Hellwig et al. (17), de 62 pacientes tratados con cirugía, parece que ambos tejidos tendrían un metabolismo de la glucosa semejante y similar SUV (con un SUV de corte de 3 para diferenciar lesiones benignas de malignas y de la neumonitis posradioterapia). La enfermedad recurrente presentó un valor mediano del SUV de 11. En dicho estudio, la PET fue capaz de detectar recidivas con una sensibilidad de 93% y una especificidad de 89%. En un metaanálisis realizado por el mismo autor, incluyendo a 1.144 pacientes no tratados, la sensibilidad y la especificidad fueron 96 y 80%, respectivamente. El SUV en recurrencia tumoral era mayor que el de los cambios benignos postratamiento y, además, fue un factor pronóstico independiente.

Parece más complicado llegar a conclusiones similares en series de pacientes tratados con radioquimioterapia, ya que es difícil obtener una respuesta completa tras el tratamiento por tratarse de pacientes con enfermedad más avanzada.

Para estudiar el papel de la PET-TC en la sospecha de recidiva, Keidar et al. (18) estudiaron a un grupo de 42 pacientes tratados con intención radical en los que existía sospecha clínica, bioquímica o radiológica. A éstos se les realizó una PET/TC híbrida después de una TC de alta resolución. Se interpretó primero la PET junto con la TC de alta resolución (corte a corte) y después las imágenes híbridas PET/TC. Se observó la misma sensibilidad para PET-TC y PET (96%), pero se evidenció una mayor especificidad para la PET-TC (82 frente al 53% de la PET), mayor VPP (89 frente a 75%) y mayor VPN (93 frente a 90%). Se cambió la decisión terapéutica en un 29% de los pacientes.

Hicks et al. (19) realizaron una PET en 63 pacientes con sospecha de recidiva. Se objetivó que 41 de 42 pacientes con confirmación de recidiva presentaban una PET positiva (sensibilidad 98%). En el 63% de los pacientes cambió la actitud terapéutica. Tanto la presencia de enfermedad como la extensión de la captación en la PET fueron factores pronóstico.

Al menos 8 estudios, la mayoría prospectivos, han analizado el papel de la PET-TC para diferenciar entre recurrencia local y cambios benignos postratamiento. La mayoría concluyen que es válida para diferenciarlas. Se utilizó el SUV de corte 2,5, al igual que si se tratara de un tumor no tratado, obteniendo una sensibilidad entre 97 y 100% y una especificidad entre 62 y 100%. En 2 de las series (20, 21), la exactitud del diagnóstico de la recurrencia por PET fue mayor que por TC (93 frente a 82% y 96 frente a 84%).

Por la literatura médica publicada, parece que el uso de la PET en el diagnóstico de la recurrencia tiene una sensibilidad tan buena o mejor que en el diagnóstico inicial. La especificidad, en cambio, tiende a ser menor por los falsos positivos causados por la inflamación radioinducida o la actividad glicolítica de los macrófagos. En

general, si hay sospecha de recurrencia es aconsejable confirmarla histológicamente para evitar errores diagnósticos.

De todo lo anterior, se deduce que la PET-TC puede aportar la localización exacta de la recidiva y de esta forma mejorar la planificación de radioterapia o cirugía, en los casos de recidiva locoregional. Puede evitar otros estudios invasivos, disminuir costes y puede reducir la ansiedad del paciente al no depender del control evolutivo para decidir la naturaleza de las alteraciones sospechosas.

Recomendaciones internacionales actuales

El grupo de estudio PET de la EORTC se reunió en 1998 para revisar el papel que hasta aquel momento tenía la PET en la práctica clínica. En 1999 se publicó un documento en el que se daban algunas recomendaciones sobre su uso, pendiente de ser revisado en la actualidad.

El Cancer Imaging Program, del NCI (National Cancer Institute), decidió en enero de 2005 revisar el estado de la 18FDG PET, tanto en diagnóstico, como en seguimiento de respuesta, elaborando un consenso de recomendaciones (22) utilizado en los pacientes incluidos en sus estudios.

La EORTC da recomendaciones sobre la preparación del paciente, la corrección de atenuación de los estudios, los métodos de medida de captación de glucosa, *tumour sampling*, reproducibilidad, definición de respuesta tumoral y recomendaciones temporales de realización. Nos referimos aquí a este último punto, básico en el seguimiento del paciente tratado. Estas pautas coinciden con las dadas por la NCI.

1. Debe realizarse pretratamiento y postratamiento para comparar.
2. No deben pasar más de 2 semanas entre la exploración pretratamiento y el inicio del tratamiento.
3. La exploración postratamiento debe realizarse según el objetivo del estudio.

4. Después de la quimioterapia deben pasar 1-2 semanas.
5. Después de la radioterapia no hay consenso. La relación entre radioterapia y cambios en la captación de glucosa debe ser investigada para llegar a una recomendación.

Como resumen de lo expuesto, y por la experiencia acumulada hasta el momento en el Hospital Universitario La Paz, se propone:

- PET-TC (1): al diagnóstico de la enfermedad (después de estadificación convencional) y previo a realizar tratamiento radical. No deben transcurrir más de 15 días de intervalo entre la exploración y el tratamiento.

En pacientes no quirúrgicos de inicio, con tratamiento neoadyuvante (QT-RT):

- PET-TC (2): para valorar respuesta a QT de inducción (4 ciclos) y antes de iniciar tratamiento quimioradioterápico (para planificación del tratamiento RT). Realizando el estudio en las mismas condiciones de posicionamiento que en el equipo de tratamiento RT.
- PET-TC (3): después de 45 Gy (a las 2 semanas) para reestadificación y decidir cirugía o sobreimpresión con radioterapia (dosis radicales).

En las revisiones postratamiento:

- Primera revisión: después de RT radical realizar PET-TC a los 2-3 meses después de finalizado el tratamiento RT (antes de que se desarrollen efectos secundarios tardíos).
- Siguientes revisiones: realizar PET-TC alternando con TC-helicoidal cada 3-6 meses, siempre que esté previsto realizar nuevo tratamiento activo.

Bibliografía

1. Indicaciones de la PET-TAC en oncología: BOE RD 1030/2006 de 15 de septiembre de 2006 en referencia al Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias n.º 41. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, junio de 2004.
2. Therase P, Arbuck S, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-16.
3. Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, et al. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol.* 2004;5:531-40.
4. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer.* 1999;35:1773-82.
5. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol.* 2006;24:3282-92.
6. Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S, et al. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:938-44.
7. Surmont V, Van Klaveren R, et al. Lessons to learn from EORTC study of induction chemoradiotherapy followed by surgical resection for stage IIIB non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;55(1):95-9.
8. Cerfolio RJ, Bryant, Winokur TS, Ohja B, et al. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):1903-9.
9. Eschmann S, Friedel G, Paulsen F, et al. Repeat ¹⁸F-FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;55(2):165-71.
10. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non-small cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2651-7.
11. Van Baardwijk A, Bosmans G, Dekkera A, et al. Time trends in the maximal uptake of FDG on PET scan during thoracic radiotherapy. A prospective study in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Radiother Oncol.* 2007;82(2):145-52.
12. Kong FM, Frey KA, Quint E, et al. A pilot study of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans during and after radiation-based therapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3116-23.
13. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21: 1285-92.

14. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure 2005. *Lung Cancer*. 49: 95-108.
15. MacManus MP, Hicks RJ, Ball DL, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non small cell lung carcinoma: Powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer*. 2001;92:886-95.
16. Coleman RE, Delbeke D, Milton J, et al. Concurrent PET/CT with an integrated imaging system: intersociety dialogue from the Joint Working Group of the American College of Radiology, the Society of Nuclear Medicine and Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance. *J Nuc Med*. 2005;46:1225-39.
17. Hellwig D, Groschel A, Graeter TP, et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33:13-21.
18. Keidar Z, Haim N, et al. PET/CT using 18 FDG in suspected lung cancer recurrent: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med*. 2004;45: 1640-5.
19. Hicks RJ, Kalf V, MacManus MP, et al. The utility of 18F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med*. 2001;42:1605-13.
20. Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, et al. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:1495-512.
21. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 1999;14:1376-80.
22. Shankar L, Hoffman J, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18FDG-PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *J Nuc Med*. 2006;47(6): 1059-66.

