



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

BEGOÑA
TABOADA VALLADARES

Tesis doctoral

SITUACIONES ESPECIALES
DE RADIOTERAPIA EN
CÁNCER DE PULMÓN

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



TESIS DE DOCTORADO

SITUACIONES ESPECIALES DE RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN.

Begoña Taboada Valladares

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO

AÑO 2022





TESIS DE DOCTORADO

**SITUACIONES ESPECIALES DE
RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE
PULMÓN.**

Begoña Taboada Valladares

DIRECTOR: PROF. ÁLVARO RUIBAL MORELL

TUTOR: PROF. MANUEL PEREIRO FERREIROS



SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO

AÑO 2022

AGRADECIMIENTOS:

A mi director, el Prof. Ruibal, y a mi tutor, el Prof. Pereiro, por su inestimable ayuda, apoyo constante y paciencia a lo largo de este trabajo.

A Antonio Gómez, por ayudarme a crecer día a día como profesional, por motivarme y despertar mis inquietudes en la Oncología.

A Ana, Patri, Inés, Laura y Arantxa por su compañerismo y amistad a lo largo de estos años.

A Quique y Miguel por su ayuda desinteresada con los análisis estadísticos.

Aos meus pais, por axudarme en todo e facer que poidera ter chegado ata aquí.
Aos meus avós, por axudarme a ver a Medicina dende o outro lado e facerme mellor persoa. A Cok e Laura, grazas por estar sempre, pola complicidade e ánimo constante. Sen vós isto non sería posible.

A Eli e Claudia por ser os motores fundamentais e a alegría no meu día a día.

A todos los pacientes, a los compañeros del servicio de Oncología Radioterápica, de Radiofísica, de Oncología Médica, Cirugía Torácica, Neumología, Radiología, Medicina nuclear y Anatomía Patológica, que hacen posible que se pueda llevar a cabo este trabajo.

D./Dna. **Begoña Taboada Valladares**

Título da tese: **Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de Pulmón**

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
- 4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **Santiago de Compostela, 08 de Xullo de 2022.**

D./Dña. **Álvaro Ruibal Morell**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de Pulmón**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Begoña Taboada Valladares**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta tesis no incurriré en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago, 20 de junio de 2022**

Firma electrónica

D./Dña. **Manuel Pereiro Ferreiros**

En condición de: **Tutor/a**

Título de la tesis: **Situaciones especiales de Radioterapia en Cáncer de Pulmón**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Begoña Taboada Valladares**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurriré en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago, 27 de junio de 2022**

Firma electrónica

RESUMEN:

Los carcinomas pulmonares no célula pequeña estadio III representan alrededor del 35% del total y constituyen un grupo muy heterogéneo. Son pacientes con distinta carga tumoral y diversas comorbilidades, a los que se les ofrecen diferentes tratamientos. Estos han variado a lo largo de los años, desde cirugía sola, a combinaciones con Radioterapia (RT) y Quimioterapia (QT), incorporándose a ellos recientemente la inmunoterapia. No existen estudios que comparen de forma clara las distintas modalidades de terapias, por lo que realizamos esta revisión retrospectiva de los carcinomas de pulmón no célula pequeña estadio III (CPNCP E.III) tratados en el área de Santiago de Compostela dividiéndolos en los siguientes subgrupos: RT-QT radical, RT-QT neoadyuvante a cirugía y, por último, RT-QT con Durvalumab de mantenimiento, con la finalidad de precisar la mejor opción de tratamiento, así como conocer que podría aportar la inmunoterapia. Nuestros resultados muestran, con un seguimiento de 16 años mejores resultados en el brazo de RT-QT neoadyuvante a cirugía vs RT-QT radical. Sin embargo, cuando se comparan los 3 brazos, con un seguimiento de 36 meses, los resultados obtenidos con la inmunoterapia son prometedores, con menores tasas de recurrencia local y a distancia, sin aportar mayor toxicidad, lo cual le confiere un gran interés terapéutico.

Palabras claves: Cáncer de pulmón no célula pequeña, estadios III, radioquimioterapia, inmunoterapia.

RESUMO:

Os cancros de pulmón non célula pequena estadio III representan ó redor do 35% do total e constitúen un grupo moi heteroxéneo. Son pacientes con distinta carga tumoral e diferentes comorbilidades, aos que se lles ofertan diferentes tratamentos. Ditos tratamentos variaron ao longo dos anos, dende cirurxía soa, a combinación con RT e QT, ás que se lle integrou a inmunoterapia. Non existen estudos que comparen de forma clara as distintas modalidades de terapias, polo que realizamos esta revisión retrospectiva dos CPNCP E. III tratados na área de Santiago de Compostela dividíndoos nos seguintes subgrupos: RT-QT radical, RT-QT neoadxuvante a cirurxía e, por último, RT-QT con Durvalumab de mantemento, coa finalidade de precisar a mellor opción de tratamento, así como coñecer qué podería aportar a inmunoterapia. Os nosos resultados amosan, cun seguimento de 16 anos, mellores resultados no brazo de RT-QT neoadxuvante a cirurxía vs RT-QT radical. Porén, cando se comparan os 3 brazos cun seguimento de 36 meses, os resultados que obtemos coa inmunoterapia son prometedores, con menores taxas de recidiva local e a distancia, sen aportar maior toxicidade, o que confire gran interés terapéutico.


Palabras claves: Cancro de pulmón non célula pequena, estadios III, radioquimioterapia, inmunoterapia.

ABSTRACT:

Stage III non-small cell lung carcinomas represent about 35% of the total and constitute a very heterogeneous group. Patients feature different tumor loads and various comorbidities, and are thus offered different treatments. These have varied over the years, from surgery alone to combinations with Radiotherapy (RT) and Chemotherapy (CT), recently incorporating immunotherapy. There are no studies that clearly compare the different modalities of therapies, so we carried out this retrospective review of S.III NSCLC treated in the Santiago de Compostela area, dividing them into the following subgroups: radical RT-CT, neoadjuvant RT-CT and, finally, RT-CT with maintenance Durvalumab, in order to determine the best treatment option as well as understand the potential benefits of immunotherapy. With a 16-year follow-up, our results show better outcomes in the arm of neoadjuvant RT-CT as opposed to radical RT-CT. However, when comparing the three arms within a 36-month follow-up, the results obtained with immunotherapy seem to be more promising, with lower rates of local and distant recurrence, without contributing to greater toxicity, which makes this technique of great therapeutic interest.

Keywords: Non-small cell lung cancer, stages III, radiochemotherapy, immunotherapy.

ÍNDICE

1. Introducción	17
1.1 Factores de riesgo/Etiología	21
1.2 Clínica	27
1.3 Diagnóstico	29
1.4 Estadificación del CPNCP	36
1.5 Clasificación anatomopatológica de la OMS para CPNCP	36
1.6 Tratamiento	38
1.6.1 Estadios I-II	38
1.6.2 Estadios III	39
1.6.3 Estadios IV	46
1.6.3.1 RT radical en oligometástasis	46
1.6.3.2 RT paliativa	50
2. Justificación e hipótesis	57
3. Objetivos	59
4. Materiales y métodos	60
5. Resultados	63
 5.1 Grupo RT-QT radical	63

5.2 Grupo RT-QT neoadyuvante a altas dosis y rescate quirúrgico	66
5.3 Grupo RT-QT radical con Durvalumab de mantenimiento	69
5.4 Resumen final: características de los pacientes de los 3 subgrupos	72
5.5 Objetivo primario: SG	74
5.5.1 SG a 36 meses	
5.5.2 SG a 16 años	
5.6 Objetivo secundario: SLP	80
5.6.1. SLP a 36 meses	
5.6.2 SLP a 16 años	
5.7 Objetivo secundario: SLP local y CL	84
5.7.1 SLP local a 36 meses	
5.7.2 SLP local a 16 años	
5.8 Objetivo secundario: SLP sistémica	88
5.8.1 SLP sistémica a 36 meses	
5.8.2 SLP sistémica a 16 años	
5.9 Objetivo secundario: Toxicidad	91
6. Discusión	97
6.1 Grupo RT-QT radical	101
6.2 Grupo RT-QT neoadyuvante a altas dosis y rescate quirúrgico	103
6.3 Grupo RT-QT radical con Durvalumab de mantenimiento	107
7. Conclusiones	112
8. Referencias	114
9. Anexos	134

ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BAG: biopsia aguja gruesa

CDDP: cisplatino

CI: intervalo confianza

CL: control local

CM: compresión medular

CPCP: cáncer de pulmón célula pequeña

CPNCP: cáncer de pulmón no célula pequeña

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CV: calidad de vida

DBE: dosis biológica equivalente

DLCO: difusión

EBUS: ecobroncoscopia.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EE: enfermedad estable

EMA: agencia europea del medicamento

EUS: ultrasonografía endoscópica

EVA: escala visual analógica

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV1: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

GGCP: Grupo Gallego de Cáncer de Pulmón

GZ: Gemcitabina

G1: Grado 1

G2: Grado 2

G3: Grado 3

G4: Grado 4

G5: Grado 5

HZ: Hazard ratio

ICP: irradiación craneal profiláctica

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PAAF: punción aspiración aguja fina.

PD: progression disease

PET: tomografía de emisión de positrones.

PFR: pruebas de función respiratoria

PLATAX: platino-taxano.

PS: performance status

QT: quimioterapia

Qx: cirugía

RC: respuesta completa

RCp: respuesta completa patológica

RMN: resonancia magnética nuclear.

RP: respuesta parcial

RT: radioterapia

RT-QT: radioquimioterapia

RT-QT-Qx: radioquimioterapia neoadyuvante a cirugía

RT-QT-D: radioquimioterapia con Durvalumab de mantenimiento

R0: resección completa

SBRT: stereotactic body radiotherapy

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre progresión

SNC: sistema nervioso central

SRS: radiocirugía

SVCS: síndrome de vena cava superior

TC: tomografía computarizada

TKI: inhibidor de Tirosin Kinasa

VMAT: arcoterapia volumétrica de intensidad modulada.

VNR: vinorelbina

VP-16: etopósido.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en España y en el mundo, representando la segunda neoplasia más frecuente en ambos sexos y la primera causa de muerte por cáncer en todo el mundo.¹

Los tumores de pulmón se dividen en dos grandes grupos, los carcinomas de pulmón no célula pequeña (CPNCP) y los carcinomas de pulmón célula pequeña (CPCP) (ver Figura 1).

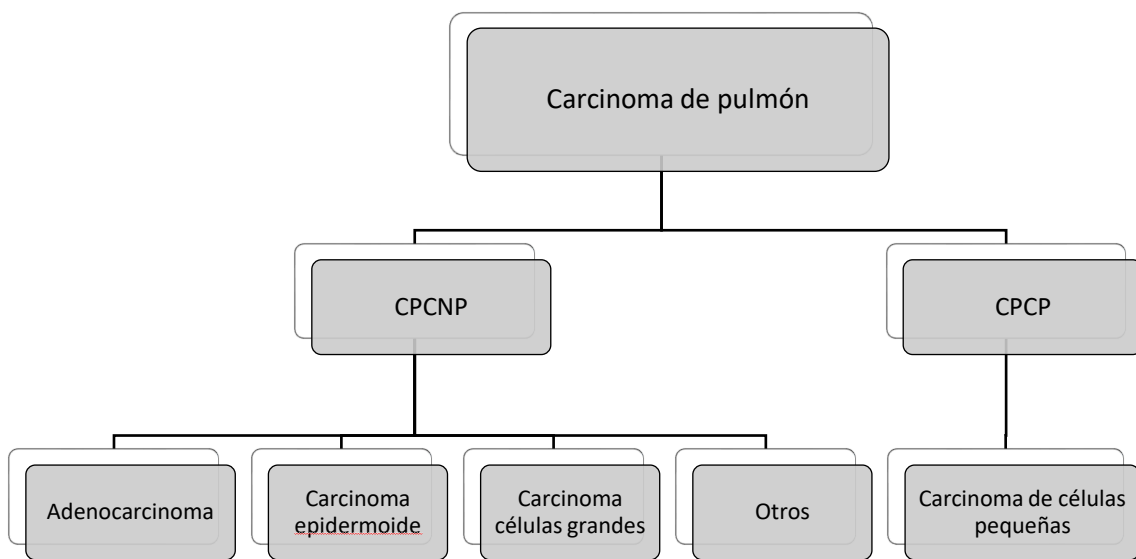


Figura 1: Los diferentes tipos de carcinoma de pulmón. Elaboración propia.

Aproximadamente un 80% de los nuevos casos de cáncer de pulmón detectados en Europa son CPNCP, y de éstos, un 60-70% se diagnostican con enfermedad avanzada, lo que hace que la supervivencia a los 5 años se sitúe alrededor del 20%.

El CPCP tiene su origen en las células precursoras neuroendocrinas y representa el 13% de los casos de cáncer de pulmón. Se trata de un subtipo histológico especialmente

B. TABOADA VALLADARES

agresivo, caracterizado por tener un rápido tiempo de duplicación, tendencia a la diseminación metastásica temprana y, a menudo, una rápida instauración de síntomas.

En España y en el año 2018 se diagnostican unos 27.351 nuevos casos, correspondiendo 20.437 a varones y 6.914 a mujeres² (ver Figura 2).

El pico se sitúa entre los 50-75 años, y merece destacarse que se diagnostican un 3% de los mismos en personas menores de 45 años.

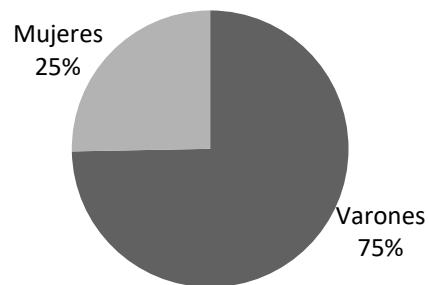


Figura 2. Porcentaje de nuevos casos de CPNCP diagnosticados en España por sexo. Elaboración propia.

La mortalidad por cáncer de pulmón ha aumentado en la última década, siendo más acentuada en mujeres que en varones, alcanzando el 20.9% (ver Figura 3).

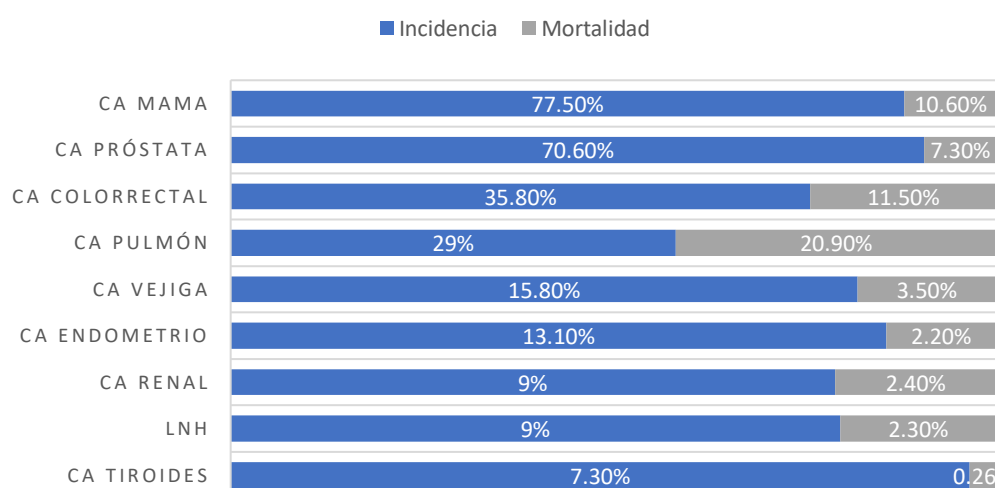


Figura 3. Incidencia y mortalidad CPNCP. Tomada de Global Cancer Statistics 2020. Ver anexo 5, Licencia 1.

El desglose por nivel socioeconómico no muestra diferencias en las muertes por cáncer entre los hombres, pero sí una mayor tasa de muertes por cáncer de pulmón en mujeres en países industrializados en comparación con los países en vías de desarrollo.³

Con respecto a las diferencias entre grupos étnicos, las personas blancas no hispanas y los afrodescendientes tienen las tasas más altas de incidencia y mortalidad.⁴ En particular, los hombres afrodescendientes tienen la mortalidad más alta, aproximadamente el doble que la de los americanos de ascendencia asiática, que es el grupo con la mortalidad específica por cáncer más baja⁵. Estas disparidades étnicas se atribuyen, en gran parte, a las diferencias en la prevalencia del tabaquismo, así como a menores tasas de resección y mayor probabilidad de diagnóstico en estadio avanzado.⁶

Por lo tanto, las desigualdades socioeconómicas y educativas, contribuyen a la variabilidad en la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en Europa.⁷

El diagnóstico precoz ocurre tan solo en el 16% de los casos. A este respecto, es interesante resaltar que en el año 2011 se publicó un estudio multicéntrico americano⁸ con más de 50.000 pacientes con historia de hábito tabáquico importante, en los que se le realizaba una radiografía de tórax vs TC de baja dosis anual durante 3 años. Concluyeron los autores que con el TC se diagnostican más casos de CPNCP, lo que llevaría a una reducción de mortalidad del 6.7%.

Años más tarde se publicó el estudio europeo NELSON⁹ a 10 años de seguimiento, que demuestra un descenso de la mortalidad de un 26% con el uso del cribado con TC de baja dosis. Así pues, tanto el ensayo europeo NELSON (Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek), presentado en el congreso de la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), en Toronto (Canadá), como el norteamericano National Lung Screening Trial (NLST)¹⁰, han demostrado una reducción global en la mortalidad atribuible al cribado, siendo aquella mayor en las mujeres. Se debe incidir, además, en la prevención y la educación especialmente relacionada con el abandono del hábito tabáquico.

El adenocarcinoma es el subtipo histológico más común de cáncer de pulmón en hombres y mujeres,¹¹ mientras que antes de la década de los 90 lo era el carcinoma de células escamosas y células pequeñas en las mujeres.¹² Estos hallazgos pueden reflejar diferencias en los tipos de cigarrillos (incluidas las versiones con filtro y con bajo contenido de alquitrán) que usan con más frecuencia las mujeres, así como la predisposición genética y la exposición ambiental en mujeres nunca fumadoras.¹³

El subtipo de células escamosas es el segundo más común y comprende aproximadamente el 20% de las neoplasias pulmonares. Estos tumores se distinguen histológicamente por la formación de perlas escamosas, la producción de queratina y los puentes intercelulares. Clásicamente, son tumores de localización central, pero los tumores periféricos están aumentando en incidencia.¹⁴

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) es el subtipo histológico más agresivo, con un tiempo de duplicación rápido y una diseminación metastásica temprana, de modo que casi el 70% de los pacientes son diagnosticados con enfermedad extendida (EE). Se trata de un grupo heterogéneo, con distinta carga de enfermedad y distribución de las metástasis. Con las nuevas y mejores técnicas de imagen, como la PET/TC y la RMN, son más numerosos los casos de EE, al poner de manifiesto metástasis ocultas, antes no evidenciadas. Clásicamente, el tratamiento estándar ha sido la QT, de 4 a 6 ciclos de Platino-Etopósido (CDDP-VP16), con una mediana de supervivencia global (SG) de 10-12 meses. Aun cuando la respuesta objetiva es del 60-80% y solo el 15-20% de respuesta completa (RC), la supervivencia de este tipo de tumores sigue siendo corta, ya que la mayoría recae, sobre todo a nivel torácico y cerebral, llegando al 1% a los 5 años.¹⁵

El pronóstico del cáncer de pulmón sigue siendo muy pobre, pues tan solo un 18% de pacientes diagnosticados de ese tumor maligno están vivos a 5 años. Por ello, se están llevando a cabo grandes avances a nivel del diagnóstico, con técnicas menos invasivas, y del tratamiento, con mejoras en los equipos de radioterapia, la inmunoterapia y las terapias dirigidas, que permitan mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

1.1 FACTORES DE RIESGO / ETIOLOGIA

La etiopatogenia del carcinoma de pulmón es multifactorial, incluyendo como factores de riesgo el estilo de vida, exposiciones ambientales y ocupacionales. El papel que desempeñan estos factores varía según la ubicación geográfica, las características étnicas y predisposición genética, así como sus interacciones sinérgicas.¹⁶

El principal factor de riesgo para su desarrollo es el tabaco. Sin embargo, se han identificado otros factores que también aumentarían su prevalencia. Así, podemos destacar los siguientes:

-*Tabaco*: Es el factor de riesgo más importante, pues en cerca del 90% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón hay antecedentes de tabaquismo. La relación entre el cáncer de pulmón y el tabaco es bien conocida desde que en 1950 se publicaron los resultados de dos estudios de casos y controles,^{17,18} resultados que fueron confirmados de forma más concluyente en los años 90 por análisis de supervivencia realizados en grandes cohortes de fumadores.^{19,20}

Si bien la nicotina en sí no es cancerígena, puede haber hasta 55 sustancias en el humo del cigarrillo consideradas cancerígenas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, incluidos los compuestos aromáticos hidrocarburos policíclicos y 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona, cuya activación dan lugar a alteraciones en el ADN.²¹

Se ha demostrado que el riesgo aumenta si se incrementa el número de cigarrillos fumados, los años de vida durante los que se ha fumado y el contenido de nicotina del tabaco; y disminuye en proporción al número de años desde que se abandona el hábito tabáquico.

Fumar puros y tabaco de pipa también se asocian con mayores probabilidades de desarrollar una neoplasia pulmonar.²²

El riesgo de padecer cáncer de pulmón aumenta de forma directa con los paquetes acumulados/año [(número de cigarrillos que fuma al día x número de años que lleva fumando) /20]. El tabaco contiene múltiples sustancias carcinógenas como el alquitrán, benceno, N-nitrosamina, hidrocarburos, además de radicales libres que se producen en la combustión. El cese del tabaco es una de las mejores armas preventivas, con una disminución del riesgo a 15 años del 80-90 % comparado con la población que sigue fumando.

Asimismo, está descrito que pacientes con historia de cáncer de pulmón tienen un riesgo entre el 1 y el 2% de presentar un segundo cáncer en la misma localización, hecho que se incrementa más en los supervivientes que siguen fumando.²³

Los fumadores pasivos también tienen mayor riesgo de desarrollarlo. La exposición mantenida al humo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. Öberg y cols²⁴ estudiaron los efectos de la exposición ambiental al tabaco en 192 países de seis continentes y encontraron que el 40% de los niños y entre el 33 % y el 35 % de los no fumadores estaban expuestos al humo de manera pasiva. Las tasas más altas se dieron en Europa, el Pacífico occidental y partes del sudeste asiático; las tasas más bajas se encontraron en África. Más de 600.000 muertes en todo el mundo, la mayoría de ellos en mujeres, fueron atribuibles a exposición pasiva humo de tabaco en el año 2004.

Asimismo, numerosos Organismos han informado sobre un aumento del 20-30% en el riesgo de padecer cáncer de pulmón en adultos no fumadores expuestos al humo del tabaco.^{25,26,27}

Los cigarrillos electrónicos han provocado mucha controversia sobre los riesgos potenciales de su uso a largo plazo, ya que su utilización ha aumentado rápidamente, asociándose con una mayor probabilidad de fumar tabaco y menores tasas de abstinencia tabáquica.^{28,29,30} En relación con lo anterior, podemos destacar que se ha demostrado que los cigarrillos electrónicos con vapor pueden inducir a un patrón de expresión en células epiteliales bronquiales concordantes con las células expuestas a humo de tabaco.³¹

-Exposición a combustibles de biomasa domésticos: en el este y sur de Asia utilizan combustibles de biomasa sin procesar, como madera, residuos de cultivos, estiércol y carbón para cocinar o calentar la casa. Esas emisiones interiores contienen altas concentraciones de

hidrocarburos aromáticos policíclicos, benceno y otros compuestos cancerígenos. Varios estudios han confirmado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón asociado con los combustibles de biomasa, entre los usuarios de carbón en Asia.³² Un metaanálisis, que incluye sujetos de Europa y América del Norte, además de Asia, ha demostrado tendencias similares en el riesgo de padecer cáncer de pulmón con la exposición al carbón, la biomasa y los combustibles mixtos.³³

-Radicaciones: una exposición continuada a radiaciones ionizantes podría aumentar el riesgo de cáncer de pulmón, pero ello es muy poco frecuente.

-Dieta y actividad física: una dieta rica en antioxidantes, como fruta y verduras, y la práctica de actividad física diaria se asocian con un menor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. También la ingestión de vegetales ha sido inversamente asociada con el riesgo de cáncer de pulmón.³⁴ Numerosos estudios han intentado evaluar los efectos de la ingesta de vitaminas sobre el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, demostrándose que la ingesta de calcio dietético y suplementario está inversamente asociada con el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres no fumadores (HR: 0.66, IC del 95 %: 0.48–0.91), y fumadores actuales, particularmente para el subtipo adenocarcinoma.³⁵

Asimismo, dos trabajos han demostrado en mujeres nunca fumadoras que una ingesta de vitamina D \geq 400 UI/día y suplementos de soja tienen un efecto protector.³⁶

-Enfermedades pulmonares como EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) o fibrosis pulmonar: La inflamación crónica de la vía aérea es el factor fisiopatológico más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC. A nivel fisiopatológico, tanto la EPOC como el humo de tabaco, liberan citocinas (IL-6, 8 y 10), las cuales promueven la respuesta inflamatoria de los linfocitos a través de la enzima COX-2, además de inhibir la apoptosis, promover la angiogénesis y alterar los mecanismos de reparación celular; todo ello contribuye al proceso neoproliferativo³⁷ (Ver figura 4).

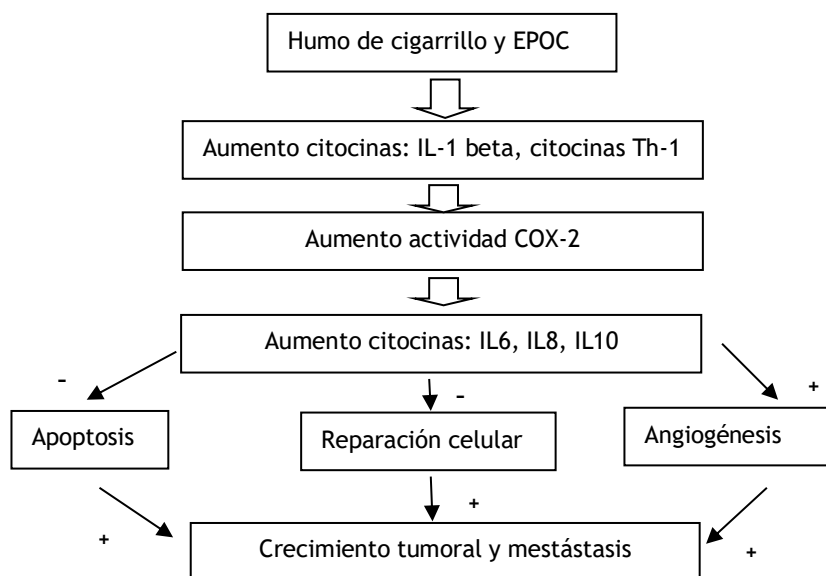


Figura 4: Papel de la EPOC y del humo de tabaco en el proceso neoproliferativo de cáncer de pulmón. Tomada de "Villar Álvarez et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. Arch Bronconeumol. 2016." Ver anexo 5, Licencia 2.

Si bien los estudios epidemiológicos informan que aproximadamente el 20-30% de los fumadores desarrollan EPOC y 10-15% desarrollan cáncer de pulmón, la EPOC es, con mucho, la comorbilidad más común en pacientes con cáncer de pulmón, con una prevalencia variable entre el 30 y 70%.³⁸ Un estudio de casi 25.000 casos (El Consorcio Internacional de Cáncer de Pulmón) concluyó que tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer de pulmón están asociados significativamente con el enfisema.³⁹ Un metaanálisis sobre nunca fumadores con antecedentes de bronquitis crónica, tuberculosis o neumonía determinó que también tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.⁴⁰

-Exposiciones ambientales: tanto la polución ambiental como la exposición a productos industriales aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, ya que pueden actuar como carcinógenos. Podemos destacar el radón, asbesto, amianto, cadmio, arsénico, alquitrán, etc.

La exposición al asbesto es una de las más reconocidas causas ocupacionales del cáncer de pulmón (supone un 3-4%), como los trabajadores del amianto, minería, construcción naval, construcción, textiles y la reparación de automóviles. Existen múltiples mecanismos para la carcinogénesis, incluida la inducción de daño oxidativo y el ADN posterior, deleciones,

alteraciones de genes somáticos y una mayor entrega de carcinógenos del tabaco al epitelio de las vías respiratorias.⁴¹

Otras exposiciones orgánicas y metálicas que se han asociado con el cáncer de pulmón incluyen berilio, cadmio, cromo, sílice, formaldehído, benzopireno, níquel, polvo de metal duro y cloruro de vinilo, que a menudo actúan de forma sinérgica con el tabaquismo.⁴²

El estudio ESCAPE,⁴³ que incluye pacientes de nueve países europeos, encontró que la concentración de partículas en el aire ambiente estaba significativamente asociado al riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (HR: 1.22, IC del 95%; 1.03–1.45), particularmente adenocarcinoma. Otros estudios en Canadá,⁴⁴ los Países Bajos,⁴⁵ y en el Reino Unido⁴⁶ también confirmaron que la concentración de partículas con una media de diámetro inferior a 2,5 µm, además de óxidos de nitrógeno, dióxido de nitrógeno y dióxido de azufre, están asociados con un mayor riesgo de cáncer de pulmón.

La exposición residencial al radón es otro factor de riesgo conocido para el cáncer de pulmón. Un análisis de una cohorte americana⁴⁷ demostró una relación directa entre la concentración de radón y la mortalidad por cáncer de pulmón. Un estudio español⁴⁸ de casos y controles encontró resultados similares, con una fuerte interacción con el tabaco, demostrando un aumento del riesgo de padecer cáncer de pulmón por la exposición a la concentración de radón y la exposición al tabaco. En cuanto a los tipos histológicos de cáncer de pulmón, el radón aumenta el riesgo de todos ellos, especialmente el de células pequeñas, frente al carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma.

La exposición a estos productos produce alteraciones genéticas, que se pueden dividir en:⁴⁹

-*Mutaciones de protooncogenes*: al activarse producen crecimiento celular tumoral. Los más frecuentes en cáncer de pulmón son la sobreexpresión de ERB1 y 2 (frecuencia del 15-20%), mutaciones en KRAS (15-20%) y amplificación de C-MYC (5-10%).

-*Mutaciones en genes supresores de tumores*: son genes que controlan el crecimiento, la división celular y reparación del ADN, por lo que su supresión ayudaría a la proliferación tumoral. Los más conocidos con mutación en p53 (50%) o la expresión anormal de p53 (40-50%), mutación de P16 (10-40%) o ausencia de expresión de p16 (30-70%) y ausencia de expresión de RB (15-30%).

-*Mutaciones en genes reparadores de ADN*: impiden la replicación del ADN alterado.

-**Susceptibilidad genética individual**: es un factor muy importante para el desarrollo de cáncer de pulmón, ya que no todas las personas expuestas a factores de riesgo lo desarrollan. Así, sólo el 10% de los fumadores lo hacen. Un metaanálisis⁵⁰ de 28 estudios de casos y controles y 17 estudios observacionales de cohortes de pacientes con antecedentes familiares positivos encontraron un mayor riesgo (RR 1.84 (IC 95 %: 1.64–2.05)) para el desarrollo de cáncer de pulmón.

En la Figura 5 se representa la capacidad del tumor para su desarrollo, que implica numerosas etapas como evitar la apoptosis, capacidad de crecimiento y replicación, angiogénesis e invasión de los tejidos, lo que provoca las metástasis.

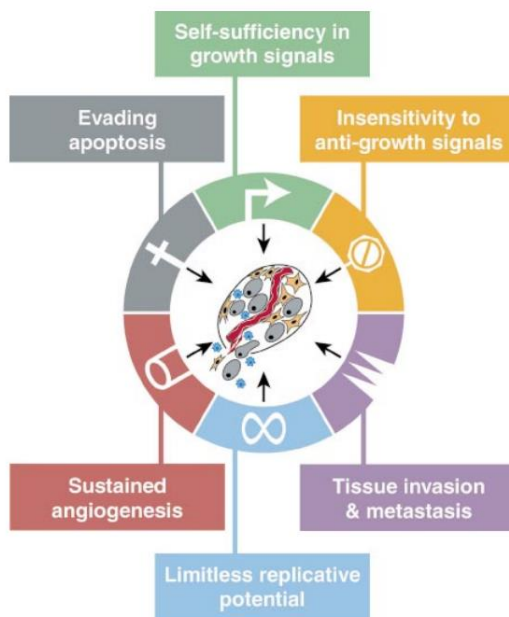


Figura 5: Imagen del desarrollo tumoral, tomada de Hanahan D et al. *The hallmarks of cancer*. *Cell* 100 (1): 57-70, 2000. Ver Anexo 5, Licencia 3.

La carcinogénesis pulmonar es un proceso que pasa por diferentes etapas hasta la malignización, como son la hiperplasia, metaplasia, displasia, carcinoma in situ, hasta convertirse en un proceso invasivo (ver Figura 6).

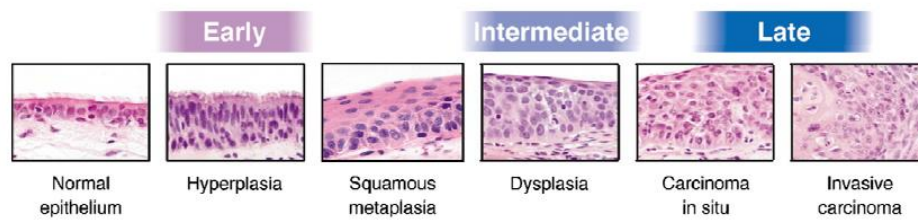


Figura 6. Etapas de carcinogénesis. Tomada de Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2006; 1:331-48. doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100103. PMID: 18039118. Ver Anexo 5, Licencia 4.

1.2. CLÍNICA

Aunque aproximadamente el 10% de los cánceres de pulmón se diagnostican con el paciente asintomático, a través de un hallazgo casual en la radiografía de tórax, la tos persistente y la disnea son los síntomas más frecuentemente asociados al mismo.⁵¹ Los pacientes pueden presentar otros síntomas sistémicos inespecíficos como pérdida de peso, anorexia y astenia. También pueden cursar con síntomas directos causados por el tumor primario o la diseminación extratorácica, como dolor torácico, hemoptisis y dolor en otras partes del organismo. La baja conciencia sobre los síntomas del cáncer pueden contribuir a la demora en la consulta médica, lo que conduce al diagnóstico de enfermedad en etapas más tardías y peores resultados en supervivencia.⁵² Existen mejores tasas de supervivencia a 5 años en los pacientes asintomáticos (18%) que en aquellos con síntomas causados por el tumor primario (12%).⁵³ Un estudio inglés⁵⁴ concluye que la hemoptisis es el síntoma más importante asociado con el cáncer de pulmón, pero representa el primer síntoma en menos del 5% de los casos.

En ocasiones, el diagnóstico de cáncer de pulmón se realiza por la aparición de síndromes paraneoplásicos. Éstos se definen como una combinación de trastornos clínicos asociados a neoplasias, causados por la secreción de diversas sustancias por el tumor sin que sean causados por el crecimiento e infiltración directos del tumor primario, o por el desarrollo de metástasis a distancia.⁵⁵

Los *síndromes paraneoplásicos* se pueden dividir del siguiente modo según el tipo de afectación:⁵⁶

B. TABOADA VALLADARES

A. Síndromes neurológicos: afectación del sistema nervioso central o periférico. Habitualmente se detectan anticuerpos. Los cuadros clínicos más frecuentes son:

-Síndrome de Eaton-Lambert: se caracteriza por la debilidad muscular proximal y simétrica, más frecuentemente en extremidades inferiores, debido a anticuerpos contra los canales de calcio de la unión neuromuscular, que provoca un descenso en la liberación de acetilcolina inhibiendo la conducción sináptica. Se asocia a neoplasia pulmonar en el 60%.

-Síndrome de Claude-Bernard-Horner: se caracteriza por la tríada clásica de miosis, ptosis palpebral y anhidrosis facial. Es un cuadro típico del tumor de Pancoast o tumor del sulcus superior, por afectación de fibras del sistema simpático.

-Neuropatía sensorial subaguda: pérdida de sensación vibratoria, descrita como descarga eléctrica, que puede afectar también a la sensación de temperatura y algesia.

-Encefalitis límbica: al existir afectación de las estructuras límbicas se traduce en alteraciones neuropsiquiátricas, con cambios en la personalidad, el comportamiento, convulsiones y pérdida de memoria. Más frecuentemente asociado a CPCP.

B. Síndromes endocrinos:

-SIADH: es el síndrome de secreción inadecuada de la hormona ADH, caracterizado por una hiponatremia hipoosmolar con volumen normal. Los síntomas varían según las cifras de sodio, pudiendo ir desde cefalea, astenia, letargo, llegando a convulsiones y la muerte por edema cerebral. También se asocia de forma frecuente al CPCP.

-Hipercalcemia maligna: se asocia a niveles altos de calcio, por la secreción de proteína vinculada con la hormona paratiroidea o por actividad osteolítica asociada a metástasis óseas. Clínicamente cursa con náuseas, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento. Está más asociado al carcinoma de células escamosas.

-Síndrome de Cushing: debido a una secreción ectópica de ACTH, que cursa con un estado de hipercortisolismo, y se manifiesta clínicamente con cara en luna llena, astenia, atrofia muscular, edema en extremidades e hipertensión. Asociado a CPCP y a tumores carcinoides.

C. Síndromes reumatológicos:

-Osteoartropatía hipertrófica: es una proliferación ósea que produce acropaquias y artropatías en huesos largos.

-Polimiositis: miopatías inflamatorias que cursan con dolor y debilidad muscular. Más asociado a CPCP, seguido de células escamosas y de adenocarcinoma.

El tratamiento de los síndromes paraneoplásicos se basa en actuar sobre el tumor causante de ellos, con cirugía, RT, QT o inmunoterapia.

1.3 DIAGNÓSTICO

Para un correcto diagnóstico siempre hay que tener en cuenta inicialmente los posibles factores de riesgo (consumo de tabaco, exposición a carcinógenos en el ambiente del trabajo), la clínica que presenta el paciente (síndrome general, tos, hemoptisis) y solicitar las pruebas complementarias necesarias para llegar al mismo.^{57,58}

Históricamente, las únicas pruebas de diagnóstico disponibles para detectar el cáncer de pulmón en sus primeras etapas fueron la radiografía de tórax y la citología de esputo. Sin embargo, los resultados demostraron que estos dos métodos de detección fallaban en los ensayos clínicos y no podían demostrar su eficacia como herramientas de detección masiva.⁵⁹ Actualmente, se recomienda la detección de cáncer de pulmón con TC baja dosis en poblaciones de alto riesgo, definidas como personas de 55 a 74 años de edad con un historial de tabaquismo de 30 paquetes-año o más (paquetes-año = número de paquetes de cigarrillos fumados por día × el número de años fumados), que actualmente fuman o han dejado de fumar en los 15 años previos y están libres de enfermedad en el momento de la selección. Además, los avances recientes en genómica se han utilizado para definir poblaciones de alto riesgo, haciéndolas más adecuado para el cribado del cáncer de pulmón.⁶⁰

Entre las pruebas complementarias necesarias para un correcto diagnóstico, podemos destacar las siguientes:

-Radiografía de tórax: En Japón, un estudio observó que la realización anual de una radiografía de tórax redujo en un 25% la mortalidad por cáncer de pulmón.⁶¹ Para una mayor sensibilidad en la detección, el diámetro aproximado de la lesión debe superar 1 cm.

Es la primera prueba de imagen a solicitar ante la sospecha de un proceso pulmonar. Se confirmaría la existencia de nódulos, desviaciones en el mediastino o un derrame pleural. En ocasiones, es un hallazgo casual en un estudio preoperatorio. Siempre se debe comparar con

radiografías previas para comprobar si es reciente y en el caso de que ya existiera, se analizaría su crecimiento.

-TC tórax-abdomen: Los resultados publicados en un estudio japonés, mostraron que en el fumador de alto riesgo la detección mediante TC helicoidal de baja dosis determinó una reducción del 20% en cáncer de pulmón en comparación con el cribado radiográfico estándar.⁶² Es una prueba más precisa para detectar lesiones pulmonares periféricas, la estadificación del tumor y conocer la posible afectación locorregional y/o a distancia. Se tendría información TNM (tamaño de lesión pulmonar, existencia de ganglios mediastínicos mayores de 1 cm y afectación de otros órganos). También ayuda en la decisión de toma de biopsias para obtener una correcta muestra para el estudio anatomopatológico. Se debe realizar desde la región del cuello hasta glándulas suprarrenales, lugar frecuentemente metastático.

-Broncoscopia/EBUS: La broncoscopia con luz blanca es la herramienta diagnóstica más utilizada para obtener un diagnóstico histológico definitivo de cáncer de pulmón. Sin embargo, tiene limitaciones diagnósticas significativas para las lesiones premalignas. Estas lesiones son difíciles de detectar visualmente, porque se componen de unas pocas capas de células con un espesor de 0,2 a 1 mm y un diámetro de unos pocos milímetros. El EBUS es un método invasivo para examinar la vía aérea y zonas sospechosas o infiltradas a través de una broncoscopia flexible que incorpora un transductor ecográfico para visualizar estructuras no visibles a través de la pared bronquial. Es la técnica principal para obtener muestras histológicas en localizaciones centrales y regiones ganglionares mediastínicas. Una de las limitaciones del EBUS es la incapacidad para biopsiar determinadas estaciones ganglionares, como la 5, 6, 8 y 9 (ver Figura 7).

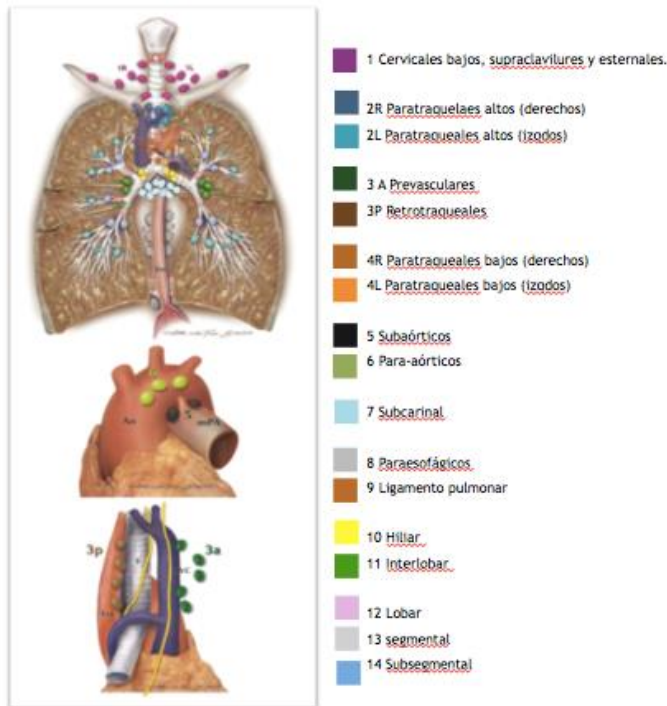


Figura 7. Imagen de estaciones ganglionares mediastínicas. Tomada de *The 8th lung cancer stage classification*. Ver Anexo 5, Licencia 5.

-PET: la tomografía por emisión de positrones es un método de imagen molecular, muy importante para la correcta estadificación de la enfermedad, que descartaría afectación metastásica y/o ganglionar locorregional.

Para el proceso del PET es necesario un aparato llamado Ciclotrón, que consta de un campo magnético con dos placas conectados a un campo eléctrico que van cambiando la polaridad y en el que se aceleran partículas listas para colisionar y producir radioisótopos. De este modo se logran los radionúclidos emisores de positrones, que nos servirán para marcar radioactivamente diferentes sustancias de interés⁶³. El radiofármaco más utilizado para el diagnóstico de CPNCP es el 2-(18F)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa, más conocido como FDG. Se inyecta el radiofármaco en el paciente y con la cámara se obtienen datos e imágenes que permiten analizar los cambios químicos relacionados con las enfermedades⁶⁴ (Ver figura 8).

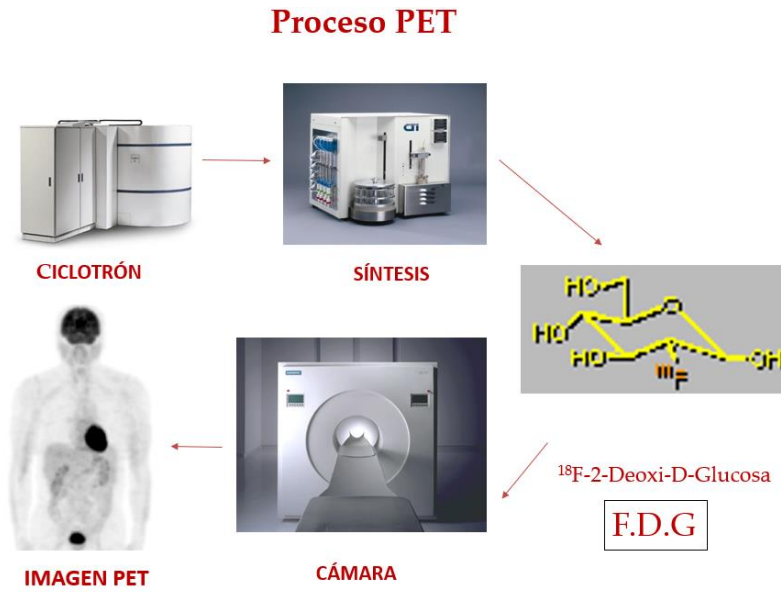


Figura 8: proceso del PET, imagen por gentileza del Prof. A. Ruibal.

La FDG es un análogo de la glucosa y las células tumorales tienen mayor capacidad para la captación de glucosa, que puede ser cuantificada mediante el denominado SUV (Standardized Uptake Value), el cual ayuda a diferenciar entre benignidad/malignidad. (Ver figuras 9 y 10).

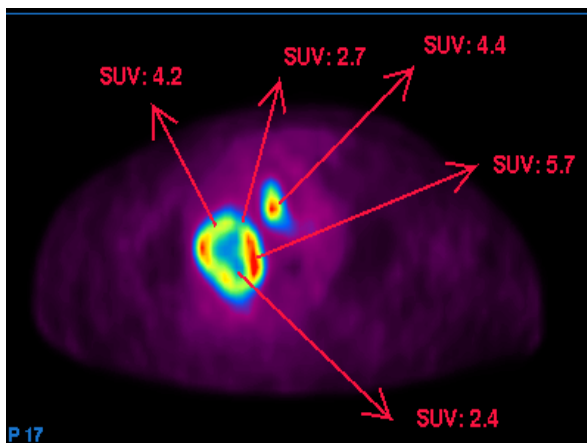


Figura 9: CPNCP: PET con ¹⁸F-FDG, heterogeneidad tumoral medida por el SUV. Imagen por gentileza del Prof. A. Ruibal.

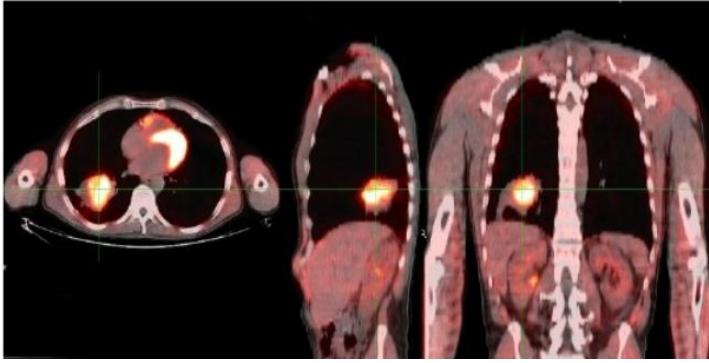


Figura 10: Cáncer de pulmón en las tres proyecciones: PET Con 18F-FDG. imagen por gentileza del Prof. A. Ruibal.

Se debe tener precaución con los falsos positivos debido a infecciones e inflamaciones. Un ensayo prospectivo,⁶⁵ aleatorizado y multicéntrico que incluyó a 337 pacientes, comparó la estadificación con imágenes convencionales versus PET-TC, y los autores demostraron que estadificando con PET-TC el 13,8% de los pacientes fueron diagnosticados correctamente con enfermedad mediastínica y extratorácica, evitando cirugías inapropiadas, en comparación con el 6,8% en el grupo de la imagen convencional ($p=0.046$). Por lo tanto, el PET-TC juega un papel importante en la estadificación del CPNCP, proporcionando información complementaria a las modalidades de imágenes convencionales y se considera una técnica de uso obligatorio para la detección de enfermedad mediastínica y detección de metástasis a distancia.⁶⁶

-EUS (ultrasonografía endoscópica): es una técnica similar al EBUS, usando un endoscopio digestivo que incorpora transductor ecográfico, pero con la diferencia de que la exploración se realiza a través del esófago. Permite la punción de las estaciones 8 y 9. La EUS se presenta como una alternativa mínimamente invasiva y más barata a la cirugía para el diagnóstico y estadificación de la patología mediastínica.

Un metaanálisis reciente,⁶⁷ confirmó que el uso combinado de EBUS y EUS mejora significativamente la sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares mediastínicas.

El abordaje combinado desde el esófago/estómago (EUS) y vías aéreas (EBUS) permite la evaluación de distintos tipos de ganglios linfáticos mediastínicos, mejorando el papel complementario de estas técnicas⁶⁸ (ver Figura 11).

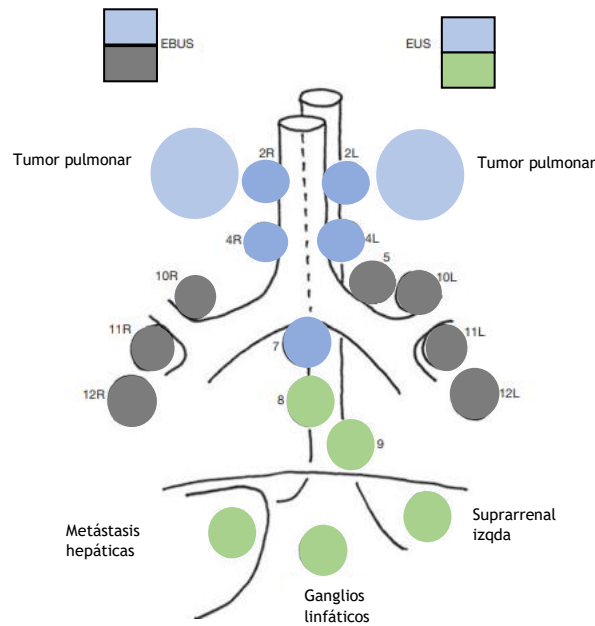


Figura 11: representación de áreas ganglionares accesibles por EBUS y EUS. Tomada de AME Medical Journal, bajo la licencia de Mediastinum. Open Access under the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivs License (CC BY-NC-ND 4.0).

-Mediastinoscopia: es una técnica para la correcta estadificación mediastínica. Se realiza una cervicotomía con anestesia general e intubación, para la biopsia de estaciones ganglionares. También es una técnica limitada para las estaciones 5, 6, 8 y 9. No obstante, es una técnica invasiva, con un alto coste y morbilidad.

-PAAF o BAG: es la punción con aguja fina o biopsia con aguja gruesa, guiada con TC o ecografía para obtener muestra de la lesión sospechosa. Está indicada en tumores periféricos con citología no diagnóstica. La evidencia es insuficiente para determinar si PAAF o BAG, o alguna combinación de los mismos debe ser el estándar para el diagnóstico de neoplasias pulmonares en pacientes con una lesión pulmonar. La mejor técnica viene determinada en parte por la disponibilidad de recursos y la experiencia en técnicas de biopsia e interpretación de muestras.⁶⁹

La biopsia del tejido es el “gold” estándar para la confirmación de un carcinoma. Las muestras deben tener material tisular adecuado para identificar el subtipo de cáncer de pulmón por procedimientos histopatológicos. La biopsia inicial es crítica para confirmar el diagnóstico temprano, evitando repetir la biopsia con mayor riesgo de complicaciones y retraso en el inicio del tratamiento. Muchos procedimientos comúnmente utilizados en el diagnóstico del cáncer de pulmón incluyen broncoscopia de fibra óptica con o sin aspiración transbronquial con aguja,



endobronquial ecografía, aspiración con aguja transtorácica guiada por imagen, mediastinoscopia, toracocentesis, toracoscopia y abordajes quirúrgicos. Estos procedimientos son costosos, propensos a complicaciones y existe la posibilidad de que se necesiten más muestras.

La introducción de los biomarcadores aprovechó al máximo las biopsias de tejido pulmonar para poder realizar las mutaciones. El inconveniente es que las muestras de tejido de las biopsias suelen ser suficientes para el diagnóstico, pero inadecuadas para pruebas de biomarcadores, que requieren biopsias recurrentes, lo que podría ser un desafío desde un punto de vista del costo y preferencias del paciente. El diagnóstico correcto necesita la colaboración de un sistema multidisciplinar que trabaje con neumología o radiología intervencionista para garantizar que se obtenga suficiente tejido en el momento del diagnóstico.⁷⁰

-RMN cerebral: la resonancia magnética es una prueba necesaria para descartar la afectación cerebral y es obligatoria en los estadios III, en casos con síntomas cerebrales y en las histologías de CPCP.

La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico puede presentarse en los estadios III CPNCP entre el 10% y el 20%, y es más común en el adenocarcinoma de pulmón. La mejora de la supervivencia del CPNCP localmente avanzado aumenta el riesgo de recaída cerebral manifiesta.⁷¹ Actualmente, la mayoría de los centros especializados realizan rutinariamente imágenes cerebrales como parte de la estadificación inicial en pacientes E.III, incluyendo TC y RMN, ésta última identifica un 4,7% más de pacientes con metástasis cerebrales en comparación con la TC.⁷²

-Espirometría con difusión: es un método para valorar la capacidad pulmonar del paciente y poder decidir el tratamiento adecuado al mismo. Se necesitaría un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) >40% y una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) >40% para poder administrar una dosis de RT que no incapacitara respiratoriamente al paciente para el desarrollo de sus actividades cotidianas.

1.4 ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE PULMÓN NO CÉLULA PEQUEÑA (CPNCP)

La clasificación del CPNCP es un sistema creado y actualizado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC),⁷³ que divide todos los tipos de tumores en un estadio según unos criterios que vienen determinados por sus siglas, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar regional y las metástasis a distancia. Esta clasificación es la misma para CPNCP y CPCP.

El objetivo es una correcta estadificación de los tumores para unificar los distintos tratamientos posibles según el estadio.

T: tamaño del tumor primario.

N: ganglios linfáticos regionales.

M: metástasis a distancia.

Aunque actualmente está en vigencia la 8ª edición, para esta Tesis se han reclutado los pacientes teniendo en cuenta la 7ª y la 8ª edición de la AJCC. En el Anexo 1 se define la estadificación según la 7ª y la 8ª edición de la AJCC.

1.5 CLASIFICACION ANATOMOPATOLÓGICA DE LA OMS PARA CANCER DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS (2015) (CPNCP)

Dentro de los tumores de pulmón, el CPNCP representa el 80% del total de todos ellos y los tipos histológicos más frecuentes son:

-Adenocarcinoma: es la histología más común tanto en fumadores como en no fumadores, representando un 45%. Suelen ser de localización periférica y se caracterizan por la producción de moco en la vía aérea. Habitualmente tienen un crecimiento más lento que otro tipo de tumores (ver Figura 12).

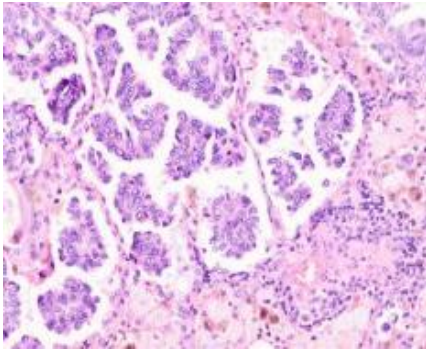


Figura 12: Imagen al microscopio de un Adenocarcinoma pulmonar micropapilar (H-E x200). Gentileza del Dr. Antúnez (Servicio de Anatomía Patológica del CHUS. Santiago de Compostela)

-Epidermoide o escamoso: son de localización más central y es frecuente la existencia de necrosis. Se asocia con pacientes fumadores y representa un 25-30% de los CPNCP.

-Carcinoma de células grandes: representa alrededor de un 5-10% del total de CPNCP. Es más frecuente en pacientes fumadores.

Un 15% de las neoplasias pulmonares son carcinomas de pulmón de célula pequeña. Se caracterizan por ser altamente agresivos, con un rápido crecimiento y diseminación. Es frecuente en personas fumadoras.

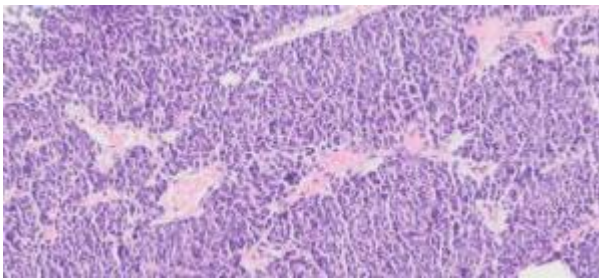


Figura 13: imagen microscopio de Carcinoma de célula pequeña pulmonar (tipo de cáncer de pulmón) en biopsia con aguja. (H-E x100). Gentileza del Dr. Antúnez (Servicio de Anatomía Patológica del CHUS. Santiago de Compostela)

En el año 2015 se produce un cambio en la clasificación anatomopatológica de la OMS gracias a los avances en técnicas inmunohistoquímicas. Dicha clasificación⁷⁴ está reflejada en el Anexo 2.

1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento del carcinoma del pulmón depende fundamentalmente del tipo histológico, dividido en dos grandes grupos; CPNCP y CPCP, y del estadio de la enfermedad. Tiene especial importancia para el mismo tener en cuenta la edad, el estado físico del paciente y las posibles mutaciones del tumor en estadios avanzados. Para valorar el estado físico del paciente usamos diferentes escalas, las más comunes son el ECOG o PS y el índice de Karnofsky. Dichas Escalas se pueden ver en detalle en el Anexo 3.

Cuando un paciente es diagnosticado de un carcinoma de pulmón, se comenta el caso en el Comité de Tumores Torácicos, que debe constar de profesionales formados en las distintas especialidades involucrados en el proceso diagnóstico y terapéutico del paciente, desde neumólogos, patólogos, radiólogos, médicos nucleares, cirujanos torácicos, oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos.

El tratamiento se establece en base a las características del paciente (antecedentes personales como enfermedades cardiovasculares, edad, ECOG), el tipo de tumor anatomopatológico y su estadio según la clasificación TNM.

Los tratamientos fundamentales se basan en la cirugía (Qx), la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT), la inmunoterapia y los cuidados paliativos.

Los CPNCP disponen de distintos tipos de tratamientos según el estadio en el que se encuentren. En los iniciales juega un papel clave la cirugía y la SBRT (Radiocirugía estereotáxica extracraneal), en los localmente avanzados la RT-QT y en los pacientes metastásicos la QT, inmunoterapia y RT paliativa.

1.6.1 Estadio I-II

El tratamiento estándar del CPNCP estadio inicial es la cirugía, pero existen pacientes no candidatos a dicha opción terapéutica, bien sea por las posibles comorbilidades o por negativa de los mismos. Éstos disponen de una alternativa que sería la SBRT o radioterapia estereotáxica extracraneal. Es una técnica radioterápica que permite administrar altas dosis de radiación al tumor en menor número de fracciones, con gran precisión y alto gradiente de dosis, que hace mínima la irradiación de los órganos sanos circundantes. En 2017 se publicó la revisión sistemática de Falkson y cols,⁷⁵ que concluyó que en pacientes inoperables la SBRT vs radioterapia convencional u observación, determinaba los mismos resultados pero con menor

toxicidad. Solda y cols⁷⁶ encontraron en pacientes con tumores periféricos, una tasa de control local con SBRT a 1 año del 100% y a 2 años del 91%. Además de una alternativa en pacientes médicamente inoperables, parece que podría ser una opción de tratamiento en pacientes operables. Los estudios STARS y ROSEL se cerraron de forma prematura por la falta de reclutamiento, pero Chang y cols⁷⁷ compararon los resultados con una cohorte quirúrgica, demostrando que la SBRT no era inferior a esta última.

Los criterios de selección para poder aplicar esta técnica son:

- PS menor o igual a 2: se necesita que el paciente tenga un estado general aceptable para el tratamiento.

- Confirmación histológica de carcinoma no microcítico; si la biopsia conlleva mucho riesgo al paciente, se podría realizar el tratamiento con una alta sospecha de malignidad, como crecimiento progresivo de la lesión, obtener un PET-TC con criterios de malignidad en la lesión a tratar y que en el comité multidisciplinar de tumores torácicos se acepte como maligno.

- Tamaño limitado sin adenopatías: se acepta hasta 5 cm de diámetro.

- No más de 4-5 lesiones.

- Elección del fraccionamiento según la localización y el tamaño de la lesión (periférica, central, ultracentral). En base a ello se suelen utilizar tres tipos de fraccionamiento, 3 fracciones de 18-20 Gy, 5 fracciones de 12 Gy y 8 fracciones de 7.5 Gy. Siempre es necesaria una dosis biológica equivalente (DBE) >100 Gy para obtener altas tasas de control local.

1.6.2 Estadio III

Un 80% de los tumores de pulmón pertenecen al grupo de CPNCP, y de éstos, cerca del 30% van a diagnosticarse como estadio III. Asimismo, los pacientes con afectación mediastínica N2 (afectación ganglionar mediastino ipsilateral y subcarinal) representan el 10-15%.⁷⁸ Aunque el pronóstico de estos pacientes es pobre, los resultados en supervivencia están relacionados con la extensión del N2 y la respuesta al tratamiento.⁷⁹ El papel de la cirugía es controvertido, ya que es una enfermedad heterogénea, que puede ser la afectación de una única estación, un N2 microscópico encontrado en la cirugía o un N2 “multiestación bulky” que pueda afectar a la vía aérea o grandes vasos. Debido a esta heterogeneidad es difícil asegurar que la enfermedad sea igual entre pacientes que están en un mismo estadio.

La RT-QT concomitante, en comparación con la secuencial, mejora la SG a largo plazo en pacientes con NSCLC en estadio III aproximadamente un 5%, a expensas de una mayor

toxicidad, principalmente esofagitis aguda. Este beneficio se logra a través de un mayor control locorregional, pero no sistémico. Diferentes esquemas de QT han sido usados en la concomitancia, De ellos, dos ciclos de cisplatino-etopósido o platino-vinorelbina administrados cada tres semanas son los más comúnmente utilizados en los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis de 2010.⁸⁰

El ensayo fase III PROCLAIM⁸¹ asignó al azar a pacientes con CPNCP no escamoso en estadio III a RT combinada con dos ciclos de cisplatino-etopósido concomitante seguido de consolidación con doblete basado en platino, vs concomitancia con cisplatino-pemetrexed seguido de consolidación con pemetrexed. No hubo diferencia SG o SLP entre los brazos del estudio, pero el régimen basado en pemetrexed fue menos tóxico, particularmente en neutropenia de grado 3-4 (24.4 % frente a 44.5 %). Un estudio fase III⁸² chino demostró que la SG no era significativamente peor en pacientes que recibieron carboplatino-paclitaxel semanal en comparación con dos ciclos de cisplatino-etopósido cada tres semanas (mediana de SG de 20.7 y 23.3 meses, respectivamente; $p=0.095$). El régimen de cisplatino-etopósido se asoció con mayor riesgo de neutropenia grado 3-4, mientras que el riesgo de neumonitis fue significativamente mayor con paclitaxel-carboplatino. Estudios sobre QT inducción previo a RT-QT⁸³ o después⁸⁴ no demostraron mejores resultados, aumentando la toxicidad. A pesar de no demostrar un beneficio claro, la inducción y consolidación todavía se usan en algunos centros. Actualmente, el único enfoque de consolidación que proporciona un beneficio clínico aparente sigue siendo con el Durvalumab, en pacientes PDL1 positivo.⁸⁵

Por lo tanto, podemos resumir que los pacientes con E.III de CPNCP tienen como primera opción terapéutica la RT-QT concomitante: una QT basada en platino y una RT a dosis de 60-66 Gy, obteniendo una supervivencia del 15-30% a 5 años, que se corresponde con una mediana de supervivencia de 28 meses.⁸⁶ En algunos pacientes seleccionados se valora la cirugía de rescate si tienen buena respuesta al tratamiento neoadyuvante. Después de la publicación del estudio PACIFIC, los CPNCP E.III irresecables con PDL1 positivo, sabemos que se benefician de un tratamiento de mantenimiento con Durvalumab durante 1 año tras finalizar la RT-QT.

Los estadios III se subdividen en IIIA, IIIB y IIIC; los primeros pueden ser resecables, mientras que los otros deben de considerarse irresecables de entrada y sin opción de rescate quirúrgico cuando hablamos de un N3 (afectación mediastino contralateral y supraclavicular).

-Esquema y dosis de RT:

Hasta mediados de los años 90 el tratamiento del CPNCP localmente avanzado era la RT. Posteriormente se publicaron dos metaanálisis que confirmaban el beneficio de añadir QT en términos de supervivencia.^{87,88}

En 2010 se publicó un trabajo que evidenció el beneficio del tratamiento concomitante sobre el secuencial.⁸⁰ En él, incluyeron 6 estudios con un total de 1205 pacientes, en los que se encontró un beneficio absoluto del 5.7% a 3 años en términos de SG a favor del tratamiento concomitante vs secuencial (23.8% vs 18.1%), disminuyendo la progresión locorregional, a costa de una mayor toxicidad aguda esofágica manejable con tratamiento. Tras la publicación del RTOG 7301⁸⁹ se recomienda una dosis de radioterapia entre 60-66 Gy a 1.8-2 Gy/fracción concomitante con QT. Los ensayos preliminares de escalada de dosis de un solo brazo especularon que aumentar la dosis más de 60 Gy usando fracciones de 2 Gy podría proporcionar un cierto beneficio en la supervivencia. Sin embargo, en el estudio RTOG 0617,⁹⁰ los pacientes que recibieron mayor dosis de RT (74 Gy) combinada con QT concomitante tuvo una SG sorprendentemente peor que a los que se les administró una dosis de 60 Gy (SG media de 20.3 y 28.7 meses, respectivamente). Las dosis altas fueron también asociadas con una menor calidad de vida a los tres meses, y mayor incidencia de toxicidad esofágica (21% vs 7% en el grupo de dosis baja). El factor individual más significativo para esa diferencia a favor de los 60 Gy parece ser la toxicidad inducida por radiación, particularmente la cardíaca en el brazo de las dosis más altas.

Por lo tanto, el tratamiento de elección sería la RT-QT concomitante a dosis de 60-66 Gy y se debería reservar la QT-RT secuencial para el subgrupo de pacientes con peor estado general.

-Fraccionamiento de RT:

En los últimos años se han evaluado diferentes esquemas de dosis con fraccionamientos modificados a fin de mejorar el índice terapéutico de RT en CPNCP. Estos enfoques incluyen hiperfraccionamiento (dos o tres fracciones por día con una dosis más baja por fracción sobre la duración del tratamiento estándar), e hipofraccionamiento (aumentar la dosis por fracción disminuyendo el número total de fracciones).

Un metaanálisis⁹¹ que analiza 8 ensayos aleatorizados con datos de 2.000 pacientes, en los que los pacientes fueron asignados al azar a un régimen de fraccionamiento alterado que aumentaba da DBE vs fraccionamiento convencional (cinco fracciones diarias por semana de 1.8-2.0 Gy, con una dosis mínima de 60 Gy), permitió ver que aquel aumentaba la supervivencia global a cinco años con un beneficio absoluto del 2.5%. A pesar de ello, el hiperfraccionamiento no llega a constituir el tratamiento estándar, posiblemente por las limitaciones en cuanto a tiempo en los aceleradores y la incomodidad para los pacientes de acudir 2-3 veces al día a tratamiento.

El hipofraccionamiento no ha sido directamente comparado frente a tratamiento convencional. Existen estudios retrospectivos y el metaanálisis de Liu y cols⁹² demuestran que el hipofraccionamiento no tiene mayor toxicidad que el tratamiento convencional con resultados en supervivencia similares. La gran ventaja del hipofraccionamiento es el menor número de fracciones, con mejoría en la calidad de vida y mayor coste - efectividad.

-RT-QT en pacientes ancianos:

La mayoría de los pacientes diagnosticados de CPNCP tienen 65 años o más y la población de personas mayores seguirá aumentando. Los pacientes con cáncer de pulmón tienen múltiples comorbilidades y pueden no ser susceptibles de enfoques terapéuticos agresivos como RT-QT concomitante. En un estudio de De Ruyscher y cols,⁹³ la proporción de comorbilidades graves en pacientes menores y mayores de 75 años fue 47% y 63%, respectivamente. La tasa de elegibilidad para RT-QT fue del 50% en el grupo de edad de 60–69 años, del 41% en el grupo de edad de 70–74 años, y del 0% en pacientes de 75 años o más. Los pacientes mayores de 75 años han estado mal representados en los estudios clínicos controlados de CPNCP localmente avanzado. Un estudio fase III japonés con 200 pacientes mayores de 70 años comparó RT sola vs RT-QT en E. III irsecables, obteniendo una mediana de SG mayor para el brazo combinado, a costa de mayor toxicidad hematológica.⁹⁴

Algunos estudios retrospectivos y análisis de subgrupos de estudios aleatorizados indican que RT-QT aún puede ser una opción para seleccionados pacientes de edad avanzada. El ensayo de fase III RTOG 94-10⁹⁵ comparó RT-QT secuencial (cisplatino de inducción más vinblastina seguido de RT el día 50, secuencial) frente a dos tratamientos concurrentes: cisplatino más vinorelbina combinado con 60 Gy (concomitante-normofraccionado), o cisplatino más etopósido combinado con RT dos veces al día para una dosis total de 69.6 Gy (concomitante-

hiperfraccionado). De los 610 pacientes inscritos, solo el 17% tenía 70 años o más. La mediana de SG en el subgrupo de edad avanzada fue de 22.4 meses para concomitante-normofraccionado y 16.4 meses para concomitante-hiperfraccionado, frente a 10.8 meses para secuencial ($p=0.069$), mientras que no hubo diferencias notables en el grupo más joven (mediana de SG de 15.5, 16.0 y 15.7 meses, respectivamente). Sin embargo, la incidencia de esofagitis graves con el tratamiento concomitante en ancianos fue mayor (33% y 60%, para normofraccionado e hiperfraccionado, respectivamente) que en pacientes menores de 70 años (23% y 42%, respectivamente). Las toxicidades a largo plazo fueron similares en ambos grupos.

En el ensayo aleatorizado NCCTG⁹⁶ las tasas de supervivencia a 5 años con RT-QT fueron del 13% en pacientes de 70 años o más vs 18% en menores de 70 años ($p=0.4$). A pesar del aumento de la toxicidad, los pacientes de edad avanzada tienen tasas de supervivencia equivalentes a individuos más jóvenes. En el metaanálisis de Auperin y cols⁸⁰ la ventaja del tratamiento concomitante sobre RT-QT secuencial incluyó también a pacientes mayores de 70 años.

El grupo de trabajo de ancianos de la EORTC,⁹⁷ el grupo de Cáncer de Pulmón y la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica, recomiendan que las decisiones de tratamiento se basen en las características de los pacientes, ya que hay pacientes mayores que podrían beneficiarse de RT-QT concurrente. Claramente, una minuciosa selección de pacientes, incluida la evaluación geriátrica, puede permitir la optimización del tratamiento en este grupo de pacientes. Para ello existen unas escalas útiles para la toma de decisiones, como son la escala G8 y el VES13, que tienen en cuenta aspectos físicos, cognitivos, comorbilidades, edad y nutrición (ver tablas 1 y 2).

B. TABOADA VALLADARES

ITEMS ESCALA G8	PUNTUACIÓN (0-17)
Ha disminuido la ingesta durante los últimos 3 meses por falta de apetito, problemas digestivos, problemas de masticación o salivación?	0: disminución severa de la ingesta 1: disminución moderada 2: No disminución ingesta
Pérdida de peso en los últimos 3 meses	0: pérdida de peso > 3 kg 1: Desconoce 2: pérdida entre 1-3 kg 3: No pérdida de peso
Índice de masa corporal	0: IMC <19 1: IMC entre 19 y 21 2: IMC entre 21 y 23 3: IMC > 23
Situación psicológica	0: demencia o depresión severa 1: leve 2: no problemas psicológicos
Movilidad	0: cama o sillón 1: se levanta de cama/sillón, no sale fuera 2: sale fuera
Toma más de 3 medicaciones/día	0: Sí 1: No
Comparado con otras personas de su edad, como considera el paciente su estado de salud?	0: Peor 0.5: Desconoce 1: Igual 2: Mejor
Edad	0: >85 1: 80-85 2: <80

Puntuación total: 0-17. Una puntuación ≤ 14 indica fragilidad.

Tabla 1: tabla resumen de escala geriátrica G8.

ÍTEMS ESCALA VES 13	RESPUESTA	PUNTUACIÓN
Edad	75-85 años	1
	>85 años	3
Autoevaluación de tu salud	Excelente	0
	Muy buena	0
	Buena	0
	Mala	1
	Muy mala	1
¿Tiene dificultades para desarrollar las siguientes actividades?	-Agacharse, cuclillas, arrodillarse	Sí: 1. No: 0.
	-Levantar o cargar objetos de 5 Kg	Sí: 1. No: 0.
	-Subir los brazos	Sí: 1. No: 0.

	-Escribir, coger pequeños esfuerzos	Sí: 1. No: 0.
	-Caminar 500 m	Sí: 1. No: 0.
	-Actividades domésticas como fregar suelo o ventanas	Sí: 1. No: 0.
Debido a su salud o condición física, ¿necesita ayuda para?	-Comprar objetos personales.	Sí: 1. No: 0.
	-Manejar el dinero.	Sí: 1. No: 0.
	-Caminar por la habitación.	Sí: 1. No: 0.
	-Actividades domésticas.	Sí: 1. No: 0.
	-Ducharse o bañarse.	Sí: 1. No: 0.

Puntuación ≥ 3 : anciano vulnerable.

Tabla 2: Escala VES-13 (Vulnerable Elders Survey)

-Calidad de vida:

La calidad de vida (CV) relacionada con la salud se refiere al impacto del tratamiento y la enfermedad en el bienestar diario de los pacientes. Representa una evaluación subjetiva del rol físico, social, funcionamiento cognitivo, emocional, sexual y espiritual. El intentar mejorar la CV en pacientes oncológicos se ha convertido en un aspecto clave para la Medicina personalizada.

Los pacientes con CPNCP sufren una carga sustancial de síntomas que perjudica significativamente su calidad de vida, lo que indica la necesidad de intervenciones específicas para aliviar dichos síntomas.⁹⁸

En 2017 se realizó una revisión sistemática⁹⁹ de la literatura de estudios clínicos prospectivos publicados desde 2005 y que miden la CV en pacientes con CPNCP, revisó el impacto en la CV del tratamiento y examinó críticamente la frecuencia, la metodología y la calidad de la recopilación y el análisis de datos de la CV en los estudios clínicos CPNCP. De 814 publicaciones potencialmente elegibles, solo 27 cumplieron con los criterios de inclusión. Se observó gran variabilidad en el uso de cuestionarios de CV, análisis estadístico y calidad metodológica. El informe de los datos carecía de estandarización, y establecen recomendaciones para estandarizar el análisis y el informe de CV.

Otra revisión sistemática que incluye 43 estudios basados en calidad de vida en cáncer de pulmón concluyó que los cuestionarios más utilizados en calidad de vida en CPNCP eran EORTC QLQ-30 y LC13.¹⁰⁰ En estos cuestionarios los pacientes evalúan su función en cinco dimensiones (roles físicos, psicológicos, cognitivos, sociales y de la vida), la gravedad de síntomas, problemas financieros y calidad de vida general. La calidad de vida en pacientes con

cáncer de pulmón se ve afectada por la gravedad y el número de síntomas como fatiga, pérdida de apetito, disnea, tos, dolor y hemoptisis, que son específicos para los tumores de pulmón. La fatiga y los problemas respiratorios reducen la dimensión psicológica de la calidad de vida, mientras que los problemas del sueño reducen el funcionamiento cognitivo y físico. Asimismo, la mayoría de ellos son incapaces de desempeñar sus roles familiares y sociales. La enfermedad es una causa frecuente de irritación, angustia y depresión. El manejo de los síntomas de la enfermedad puede mejorar la CV. La introducción temprana del tratamiento paliativo personalizado es una estrategia de elección para mejorar la CV en pacientes con cáncer de pulmón.¹⁰¹

Se llevó a cabo un estudio prospectivo,¹⁰² multicéntrico europeo, que incluía pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón, con recolección de muestras de sangre, datos epidemiológicos y tratamiento, efectos secundarios y datos de calidad de vida con el objetivo de producir un sistema centralizado de base de datos y biobanco de ADN, así como validar biomarcadores de radiosensibilidad, predictores clínicos de toxicidad de la radioterapia para poder diseñar ensayos de intervención para reducir efectos secundarios a largo plazo.

El mismo grupo estudió¹⁰³ la asociación entre toxicidades y calidad de vida en CPNCP tratados con RT. Incluyeron 435 pacientes y concluyeron que los síntomas previos al tratamiento y las toxicidades agudas/tardías afectan de diversas maneras a la CV de los pacientes con CPNCP que se someten a diferentes enfoques de tratamiento y técnicas de radioterapia. A lo largo de la enfermedad, la disnea parece crucial en esta asociación, destacando el efecto adicional de las comorbilidades coexistentes.

1.6.3 Estadio IV

1.6.3.1 RT radical en oligometástasis:

En los últimos años, gracias a los avances en las técnicas de diagnóstico está aumentando la incidencia de un subgrupo de pacientes con metástasis limitadas en número y localización, que representan un estadio intermedio entre la enfermedad localmente avanzada y los pacientes ampliamente diseminados. Estos son los pacientes oligometastásicos. El estado de la oligometástasis está basado en el concepto a largo plazo de control de la enfermedad, que se consigue a través de un tratamiento local agresivo de las metástasis, pudiendo presentar un mejor pronóstico.¹⁰⁴

La incidencia del CPNCP oligometastásico se estima que pueda estar en torno al 20-50% de los pacientes con CPNCP. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son el cerebro (60%), seguido por pulmón contralateral, ganglios, hígado (23%) y suprarrenales.

-SVC: Hasta un 25-30% de los pacientes con CPNCP presentan metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico. En caso de un número limitado de metástasis se debe considerar un tratamiento radical sobre las mismas, ya sea cirugía o radiocirugía.

En general, la supervivencia de los pacientes con carcinoma de pulmón y metástasis cerebrales es pobre, de unas 4 semanas sin ningún tratamiento, ascendiendo a 2 meses con el uso de corticoterapia y aumentando a 3-6 meses con radioterapia holocraneal. Todo ello varía según el Performance Status (PS), extensión tumoral, edad, número, tamaño y localización de las lesiones. Se debe tener en cuenta que las metástasis cerebrales conllevan un importante deterioro en la calidad de vida, con un impacto en la supervivencia. Se deben tener en cuenta escalas pronósticas como son la RPA, GPA, DS-GPA, BSBM, SIR para elegir el tratamiento adecuado a cada paciente (ver tablas 3, 4,5,6 y 7).

Clase RPA	Criterios	Mediana supervivencia
I	KPS>70 <65 años Tumor primario controlado Ausencia de metástasis extracraneales	7.1 meses
II	KPS>70 y al menos uno de los siguientes: <65 años Tumor primario no controlado o sincrónico Presencia de metástasis extracraneales	4.2 meses
III	KPS<70	2.3 meses

Tabla 3: RPA: índice pronóstico de la RTOG que clasifica a los pacientes en 3 grupos de supervivencia en función de edad, PS, control del tumor primario y presencia/ausencia de metástasis extracraneales.

Variable	0 punto	0.5 punto	1 punto	Puntuación GPA	Mediana supervivencia
Edad	>60	50-59	<50	0-1	2.6 meses
KPS	<70	70-80	90-100	1.5-2.5	3.8 meses
Metástasis SNC	>3	2-3	1	3	6.9 meses
Metástasis extracraneales	Presencia	-	Ausencia	3.5-4.5	11 meses

Tabla 4: GPA: basado en edad, KPS, número de metástasis cerebrales y presencia/ausencia de metástasis cerebrales.

B. TABOADA VALLADARES

CPNCP	Factores pronósticos significativos	0 puntos	0.5 puntos	1 punto	Puntuación GPA	Mediana supervivencia
	Edad	>60	50-60	<50	0-1	3 meses
	KPS	<70	70-80	90-100	1.5-2.5	6.5 meses
	Metástasis extracraneales	Presente	-	Ausente	3	11.3 meses
	Número metástasis cerebrales	>3	2-3	1	3.5-4	14.8 meses

Tabla 5: DS-GPA: se basa en factores pronósticos individuales estadísticamente significativos para cada tipo de tumor primario.

	0 puntos	1 punto	BSBM	Mediana supervivencia
KPS	50-70	80-100	0 puntos	1.9 meses
Control tumor primario	No	Sí	1 punto	3.3 meses
Metástasis extracraneales	Sí	No	2 puntos	13.1 meses
			3 puntos	No alcanza 32 meses

Tabla 6: BSBM (basic score for brain metastases): se basa en KPS, control del tumor primario y presencia/ausencia de metástasis extracraneales.

	0 puntos	1 punto	2 puntos	Puntos SIR	Mediana supervivencia
Edad	≥60	51-59	≤50	1-3	2.9 meses
KPS	≤50	60-70	80-100	4-7	7 meses
Enfermedad sistémica	Progresión	Estable	Respuesta parcial/completa	8-10	31.4 meses
Número de lesiones	≥3	2	1		
Volumen de la lesión mayor	>13 ml	5-13 ml	<5 ml		

Tabla 7: SIR (score index for radiosurgery): se basa en edad, KPS, estado de la enfermedad sistémica, número de lesiones y volumen de la lesión. Junto con BSBM es el de mayor poder estadístico para la detección de largos supervivientes.

Ante una metástasis única, accesible, de gran tamaño, con efecto masa y con enfermedad extracerebral controlada, se puede realizar cirugía. En pacientes con más de una lesión cerebral,

la cirugía no tiene un papel bien establecido, y serían subsidiarios de realizar un tratamiento con Radiocirugía (SRS).¹⁰⁵

Se benefician de SRS los pacientes con 1-4 metástasis, con tamaño < 4 cm, control de la enfermedad sistémica y pronóstico superior a 3 meses. La radioterapia holocraneal añadida a la SRS no mejora la supervivencia en pacientes con 1-4 metástasis cerebrales, pero disminuye el riesgo de recurrencia cerebral sintomática, a costa de una mayor toxicidad neurológica.^{106,107,108} Para evitar esa toxicidad neurológica se ha publicado un estudio fase III¹⁰⁹ en que demuestra que realizar RT holocraneal con protección del hipocampo y memantina vs RT con memantina sola, disminuye el fallo cognitivo, el deterioro neurológico y el descenso de la memoria, sin diferencias en SG, SLP ni otras toxicidades. Recientemente se ha presentado en ASTRO un estudio de SRS en pacientes con 4-15 metástasis cerebrales, por lo que se abre la puerta a realizar SRS en mayor número de metástasis.¹¹⁰ Si no se realiza la radioterapia holocraneal posterior a la SRS, se debe efectuar vigilancia estrecha con RMN cerebral cada 3 meses.

Además, la combinación de SRS con inmunoterapia ha demostrado ser segura, consiguiendo mayor reducción de volumen sin mayor toxicidad.¹¹¹ Lo mismo se ha demostrado con la combinación de terapias dirigidas, la SRS con el inhibidor de tirosin kinasa (TKI) se asocia a mayor SG evitando el deterioro neurológico del holocráneo.¹¹²

-Extracerebral: Otro tipo de pacientes oligometastásicos son los que cursan con enfermedad limitada extracraneal con buen control del resto de enfermedad sistémica. Las guías actualizadas ya definen cuatro escenarios diferentes para el tratamiento con Radiocirugía estereotáxica extracraneal (SBRT).

-Metástasis en número y localización en el momento del diagnóstico: todas ellas y el tumor primario son susceptibles de tratamiento local.

-Metástasis limitadas después de tratamiento del primario: todas pueden ser manejadas de forma radical.

-Número limitado de metástasis que progresan al tratamiento sistémico, con tumor primario y resto de metástasis controladas.

-Oligorrecurrencia en pacientes tratados con intención radical y metástasis metacrónicas, de una a cinco, susceptibles de tratamiento radical.

Recomiendan que los pacientes con enfermedad oligometastásica en el momento del diagnóstico deberían ser tratados de forma radical, con tratamiento sistémico y local del tumor primario y metástasis. Dicha recomendación se basa en dos estudios fase II que demuestran que el tratamiento local tras tratamiento sistémico aumenta la SLP.

El beneficio de la SBRT se ha observado, tanto en pacientes con una metástasis aislada, como en aquellos con múltiples metástasis, demostrando unas cifras de control local del 70-90%.

Gómez y cols¹¹³ realizaron un estudio fase II multicéntrico de 49 pacientes con CPNCP y con 3 o menos metástasis (localizadas en SNC, pulmón, ósea y suprarrenal) que se aleatorizaban a tratamiento estándar con QT vs el mismo tratamiento y tratamiento local en las metástasis. Con una mediana de supervivencia de 38.8 meses la SLP fue significativamente mayor en el brazo que añadía tratamiento local a las metástasis (4.4 meses vs 14.2 meses, $p=0.02$), así como la SG (17 meses vs 41.2 meses, $p=0.017$).

El estudio SABR-COMET¹¹⁴ es otro estudio fase II multiinstitucional que reclutó 99 pacientes (con tumores de mama, pulmón, colon y próstata) que tenían de 1-5 metástasis tratados con tratamiento estándar vs el mismo tratamiento y SBRT a las metástasis. Obtuvieron una SG a 5 años mayor en el brazo de la SBRT (17.7% vs 42.3%, $p=0.006$), así como mayor SLP a 4 años (3.2% vs 21.6%, $p=0.001$).

Por lo tanto, se evidencia que el tratamiento con SBRT de los pacientes oligometastásicos está asociado con buenas tasas de supervivencia con toxicidad aceptable, por lo que ya están en marcha estudios fase III para corroborar dichos resultados.

1.6.3.2 RT Paliativa:

Además de la intención radical en carcinoma de pulmón, también se tiene que tener en cuenta la RT paliativa: aliviar los síntomas producidos por el tumor pulmonar primario o sus metástasis mejorando la calidad de vida de los pacientes.¹¹⁵

Las indicaciones de RT paliativa pueden ser:

-*RT antiálgica*: fundamentalmente sobre metástasis óseas. Un 30-40% de los pacientes con CPNCP desarrollan metástasis óseas, las cuales pueden desarrollar fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia maligna, lo que lleva a un empeoramiento de la calidad

de vida del paciente. El objetivo fundamental de la RT es conseguir un alivio del dolor, preservando la movilidad y minimizando las hospitalizaciones. Se consigue un alivio del dolor en el 60-85% de los pacientes. Tiene un inicio de acción a los pocos días hasta 3-4 semanas y la duración del efecto puede ser de 3 a 6 meses. Existe mayor beneficio antiálgico cuando el paciente tiene una escala EVA del dolor con menor puntuación, que en aquellos pacientes que tienen una escala EVA elevada.

La dosis habitual para RT antiálgica es de 8 Gy, no existiendo relación dosis-respuesta para la paliación de dolor a partir de 8 Gy y siendo igual de efectivo que el fraccionamiento múltiple para alivio del dolor y prevención de eventos óseos. Existen 4 metaanálisis^{116,117,118,119} de más de 20 estudios que han demostrado que para metástasis óseas no complicadas no existe ventaja en cuanto a dolor, uso de analgesia, tiempo a mejoría del dolor, tiempo a progresión del dolor, duración de respuesta, toxicidad aguda, calidad de vida y SG, de RT en fracción única vs tratamientos fraccionados.

Hay que tener en cuenta el llamado “pain flare” que es un aumento transitorio de dolor en la zona irradiada, que se produce a las 24-72h, de etiopatogenia desconocida, y posiblemente mediado por citoquinas inflamatorias. La profilaxis y el tratamiento de este efecto se realiza con Dexametasona.

-RT descompresiva en SVCS: existen ocasiones en que el carcinoma de pulmón puede obstruir el retorno venoso de la cava superior hacia la aurícula derecha por compresión directa del tumor primario o de adenopatías afectas. Se presenta al diagnóstico en el 10% de CPCP y en el 1.7% de CPNCP. La clínica de esa obstrucción se puede presentar con edema facial, ingurgitación yugular, edema en esclavina, disnea, tos, obnubilación, etc. Si se trata de un tumor avanzado con compromiso respiratorio o hemodinámico, se debería administrar RT urgente, con una dosis de 8 Gy. Si no existe compromiso y es un tumor sin metástasis se debería llegar a una correcta estadificación para realizar un tratamiento radical.¹²⁰

-RT en compresión medular (CM): es la afectación de la médula por el tumor primario o metástasis que invaden canal provocando clínica neurológica. Se considera una urgencia médica. El 60% de las CM se localizan en la región dorsal y el 95% son epidurales. La clínica habitual inicia con dolor (90%), seguido por déficit motor (75%), déficit sensorial (50%) y finalmente disfunción vesical e intestinal (40%). El grado de lesión medular puede variar de leve a grave, incrementándose la incapacidad motora y sensorial. Ante una sospecha de CM

B. TABOADA VALLADARES

hay que realizar un Resonancia Magnética de toda la columna en las primeras 24 horas para evaluar la localización y extensión de la enfermedad. Tras una instauración clínica se debe administrar RT las primeras 48 h, una fracción de 8 Gy, para mejorar el dolor e intentar preservar/mejorar la función neurológica. Además de la irradiación de la zona afecta se pautará un tratamiento con Dexametasona. En casos de inestabilidad de la columna o sin diagnóstico histológico, una CM de debut de la enfermedad se debe valorar la opción quirúrgica. Para valorar el mejor tratamiento se usa la escala PRISM (prognostic index for spine metastases) para valorar el pronóstico del paciente (ver tabla 8).

VARIABLES	PUNTUACIÓN
SEXO FEMENINO	+2
ÍNDICE DE KARNOFSKY	+1 por cada 10 puntos mayor de 60 en IK
CIRUGÍA PREVIA EN LA ZONA	+2
RT PREVIA EN LA ZONA	-2
METÁSTASIS EN DIFERENTES ÓRGANOS (DISTINTAS A ÓSEAS)	-1 por sistema
METÁSTASIS SOLITARIAS	+3
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO A LA METÁSTASIS > 5 AÑOS	+3

GRUPOS SUPERVIVENCIA	RANGO PUNTUACIÓN
GRUPO 4 (PEOR PRONÓSTICO)	<1
GRUPO 3	1-3
GRUPO 2	4-7
GRUPO 1 (BUEN PRONÓSTICO)	>7

Tabla 8: tabla de la escala PRISM para valorar pronóstico de metástasis espinales.

Además, también hay que tener en cuenta la escala SINS, que es la que valora la estabilidad de la columna para decidir si se beneficia más de una intervención quirúrgica que de tratamiento radioterápico (ver tabla 9).

	SINS	PUNTUACIÓN
LOCALIZACIÓN	Zona unión (Occipital-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
	Columna móvil (C3-C6, L2-L4)	
	Semirrígida (T3-T10)	2
	Rígida (S2-S5)	1
		0
DOLOR	Sí	3
	Ocasional pero no mecánico	2
	No dolor	0
LESIÓN ÓSEA	Lítica	2
	Mixta	1
	Blástica	0
ALINEAMIENTO ESPINAL	Subluxación/Translación presente	4
	Deformidad de novo (cifosis/escoliosis)	2
	Alineamiento normal	0
COLAPSO CUERPO VERTEBRAL	>50% colapso	3
	<50% colapso	2
	No colapso con > 50% cuerpo afectado	1
	Ninguno	0
Afectación posterolateral de elementos espinales	Bilateral	3
	Unilateral	1
	Ninguno	0

Puntuación 0-6: columna estable. Puntuación 7-12: potencialmente inestable. Puntuación 13-18: columna inestable. Se recomienda realizar cirugía con una puntuación >7.

Tabla 9: tabla resumen de la escala SINS para estabilidad columna.

Maranzano y cols^{121,122} realizaron 2 estudios comparando diferentes fraccionamientos, el primero comparando 2 fracciones de 8 Gy vs fraccionamiento múltiple, sin encontrar diferencias en control del dolor, función motora ni función vesical. En el segundo comparó 2 fracciones de 8 Gy vs una fracción única de 8 Gy, sin encontrar diferencias entre ambos tratamientos.

-RT hemostática: hay que cuantificar la hemoptisis y valorar la estabilidad hemodinámica, así como los criterios de anemización. Otros aspectos importantes a tener en cuenta son el PS del paciente y el estado de la enfermedad. En casos leves no supone una urgencia. Si es necesaria RT hemostática la dosis recomendada es una fracción única de 6-8 Gy. Un metaanálisis¹²³ sobre RT paliativa, incluyendo hemostasia, comparó altas dosis (>30Gy) vs bajas dosis (<30Gy) en tratamientos paliativos sintomático (tos, disnea, hemoptisis) en CPNCP localmente avanzado. Se incluyeron 5 estudios randomizados con un total de 1730 pacientes, 935 con altas dosis y 805 pacientes con bajas dosis. No encontraron diferencias en control de síntomas ni en SG a 1 y 2 años entre ambos grupos.

-RT SNC: en caso de múltiples metástasis cerebrales se realizará RT holocraneal paliativa. El TC es suficiente para el diagnóstico si se confirman múltiples lesiones. En caso de dudas, se realizará una RMN cerebral confirmatoria. Si existe un mal PS o enfermedad sistémica no controlada, se realizará RT holocraneal con unas dosis de 20 Gy-30 Gy. Si el paciente tiene PS 3-4 se desestimaré el tratamiento holocraneal y se aplicará un tratamiento de soporte.¹²⁴

-Dianas moleculares:

Durante la última década, se ha producido un cambio en el paradigma de tratamiento para CPNCP. Esto se debe principalmente a la disponibilidad de biomarcadores para seleccionar pacientes para tratamientos dirigidos y basados en inmunoterapia. Desde los primeros ensayos dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en 2001, la terapia dirigida ha seguido transformando el manejo del cáncer de pulmón. Hoy en día, los inhibidores de EGFR, ALK, RET, BRAF, ROS1, NTRK, MET y KRAS están disponibles y muchos de estos forman parte del tratamiento estándar para poblaciones molecularmente definidas¹²⁵ (ver Figura 14).

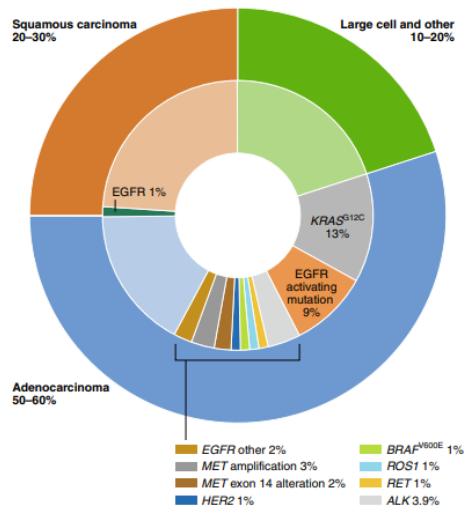


Figura 14: Imagen de las posibles dianas moleculares según el subtipo histológico de CPNCP. Tomada de Wang y cols. *Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. Nat Med, 2021.* Ver anexo 5, Licencia 6.

Las alteraciones moleculares más frecuentemente estudiadas y su terapia se describen en la tabla 10:

EGFR (17%)	ALK (5%)	ROS-1 (1-2%)	BRAFV600E	PDL1
			MET	
			RET	
			KRAS	
Adenoca	Adenoca	Adenoca	Adenoca	CPNCP
Escamosos no fumadores	Escamosos no fumadores, jóvenes			
ITK	ITK	ITK		
Osimertinib	Crizotinib	Crizotinib	Vemurafenib	Durvalumab
Erlotinib	Alectinib		Crizotinib	Pembrolizumab
Gefitinib	Ceritinib		Cabozantinib	
Afatinib			Sotorasib	

Para pacientes que presentan CPNCP avanzado con alteraciones en EGFR o ALK, la supervivencia media hace una década era inferior a 2 años.¹²⁶ Hoy, con el uso de anti EGFR o inhibidores de ALK, la mediana de supervivencia supera los 3 y 5 años, respectivamente.^{127,128}

Desafortunadamente, menos del 25% de los pacientes se benefician de una terapia dirigida y los mecanismos de resistencia se desarrollan de manera frecuente durante el tratamiento.

Para la mayoría de los CPNCP sin una terapia dirigida, los regímenes de combinaciones de QT han sido el pilar durante más de cuatro décadas para pacientes E.IV con una mediana de supervivencia global de menos de 2 años.¹²⁹ En 2017, la adición de un anti-PD-1 (Pembrolizumab) a la quimioterapia de primera línea basada en platino anunció la era del tratamiento combinado de inmuno-quimioterapia, proporcionando un beneficio de SG significativo en comparación con la lograda con regímenes citotóxicos combinados.¹³⁰

-Tratamiento de soporte:

Muchos pacientes con CPNCP no son subsidiarios de tratamiento radical con RT-QT ni inmunoterapia, debido a su estado general o a sus comorbilidades. Estos pacientes y aquellos que tras recibir un tratamiento inicial ya no pueden recibir más líneas serían candidatos a recibir tratamiento paliativo. El tratamiento de soporte incluye una variedad de terapias médicas y psicológicas, las cuales pueden ayudar a paliar los síntomas, con un impacto positivo en la clínica psicológica como la ansiedad y la depresión que socavan la calidad de vida del paciente. La participación del apoyo social y espiritual para los pacientes y las familias no puede subestimarse y ciertamente puede afectar los síntomas físicos, así como la calidad de vida en general. La tarea de integrar los cuidados paliativos quirúrgicos, médicos y psicosociales para el manejo de un paciente con cáncer de pulmón avanzado requiere un equipo multidisciplinar, enfocado en brindar alivio del sufrimiento y la mejor calidad de vida posible para el paciente, los años, días u horas restantes.¹³¹

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de pulmón sigue siendo uno de los más frecuentemente diagnosticado en todo el mundo y España no es una excepción. En nuestro país se estima que en el año 2022 se descubrirán 30.948 nuevos casos, de los cuales 22.316 serán en el sexo masculino; asimismo, ocupa el tercer lugar en cuanto a frecuencia en las mujeres. Aunque el cáncer de pulmón es muy frecuente, su pronóstico a los cinco años es relativamente bajo, debido a su alta mortalidad (82%), representando, por ello, una entidad de enorme interés y trascendencia clínica. Dentro de estos tumores podemos distinguir dos grandes subtipos: de células pequeñas (CPCP) y de células no pequeñas (CPCNP), con una biología y evolución diferentes.

Los carcinomas pulmonares célula no pequeña estadio III (CPCNP E.III) representan alrededor del 35% de todos los CPNCP y constituyen un grupo muy heterogéneo, manifestándose de diferentes maneras; como tumores con un gran tamaño sin afectación mediastínica, o como tumores de cualquier tamaño con dicha afectación. Son, pues, pacientes con distinta carga tumoral y diversas comorbilidades, a los que se les puede ofrecer diferentes opciones terapéuticas, que han variado a lo largo de los años; desde una cirugía exclusivamente, a combinaciones con RT y QT, y desde hace poco la inmunoterapia, con unos resultados sujetos a discusión y no siempre concluyentes. En mi campo, merece destacarse que la RT ha experimentado en los últimos tiempos un progreso significativo, logrando aumentar la dosis biológica efectiva con una mayor protección de los órganos de riesgo, y una mayor precisión en la definición de volúmenes-objetivo gracias a las técnicas más conformadas y al control del movimiento respiratorio.

No existen estudios que comparen de forma clara las distintas modalidades de terapias, las dosis, ni la selección adecuada de pacientes para cada tipo de tratamiento o su combinación. Tampoco las hay acerca de los factores pronósticos o predictivos relacionados con el paciente o el tumor, que puedan predecir que opción terapéutica es superior globalmente o en determinado subgrupo de pacientes E.III.

2.2 HIPÓTESIS

Todo lo anterior nos indujo lleva a plantear que los pacientes que reciben el novedoso tratamiento con RT-QT e inmunoterapia de mantenimiento en CPNCP E.III podrían tener similares resultados a los obtenidos en pacientes tratados con RT-QT radical o con cirugía de rescate, opciones ambas utilizadas desde hace tiempo.

Si revisamos los pacientes tratados en el área de Santiago con los tres tipos de tratamientos podremos averiguar si los pacientes que recibieron RT-QT con inmunoterapia obtuvieron mejores resultados y tolerancia que los otros; así como comprobar que los datos de nuestro Centro se adecúan a lo publicado en la literatura.

Al mismo tiempo, si comparamos las supervivencias de nuestra cohorte de pacientes podremos llegar a averiguar cuál de las opciones terapéuticas tuvo menor toxicidad, y si ésta depende de ciertas características inherentes a los pacientes, como pueden ser edad, sexo, estadio o tipo histológico.

3. OBJETIVOS

Fueron los siguientes:

1. **Objetivo primario:** describir los eventos y supervivencias de los pacientes con CPNCP E.III que recibieron 3 tipos distintos de tratamiento según sus características en ese momento.

1.1 Pacientes tratados con RT-QT radical vs RT-QT a altas dosis seguidas de cirugía a 16 años.

1.2 Pacientes tratados con RT-QT radical vs RT-QT a altas dosis seguidas de cirugía vs RT-QT seguida de inmunoterapia (Durvalumab) de mantenimiento a 3 años.

2. **Objetivos secundarios:** fueron los siguientes:

2.1 Analizar las características de los tres subgrupos de pacientes.

2.2 Describir la evolución de los pacientes según las opciones terapéuticas clásicas y con la nueva que incluye RT-QT y Durvalumab, a 36 meses y 16 años, analizando:

- la supervivencia libre de progresión (SLP)
- la supervivencia libre de progresión local (SLP local)
- la supervivencia libre de progresión sistémica (SLP sistémica)
- las toxicidades

4. MATERIALES Y MÉTODOS

-Diseño:

Es un estudio observacional longitudinal de supervivencia, con una cohorte de pacientes antigua, ya tratados, con CPCNP E.III con tres grupos según la modalidad terapéutica recibida en el Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela entre 2003-2020. Se acude a un registro electrónico para obtener la información tanto de las características descriptivas de los pacientes como para poder estudiar su evolución.

Los pacientes tenían que tener un buen estado general para poder realizar un tratamiento concomitante, una biopsia confirmatoria de CPNCP, con TC y PET negativos para enfermedad metastásica. Todos los pacientes fueron valorados en el Comité de Tumores Torácicos.

La estadificación tumoral se basaba en la clasificación de la AJCC (7º u 8º edición según el año de diagnóstico).

-Población:

Se incluyeron un total de 302 pacientes tratados con alguna modalidad de tratamiento radical según sus características en ese momento. Dentro del grupo tratado con RT-QT y Durvalumab (47 pacientes) de mantenimiento, se incluyeron pacientes tratados en el Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS), en el Complejo Hospitalario de Ourense (CHUO) y en el Hospital Lucus Augusti de Lugo (HULA). La procedencia de los mismos se expone en la Figura 15.

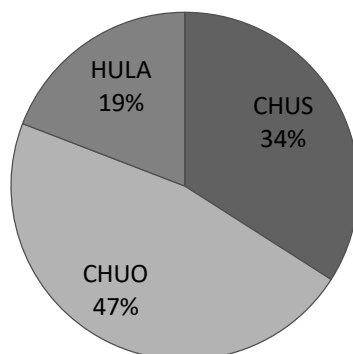


Figura 15. Procedencia de los pacientes incluidos en el estudio.

Los datos de los pacientes fueron pseudoanonimizados en la base de recogida de la información, cumpliendo con lo establecido en la Disposición adicional 17ª de la Ley orgánica 3/2018, del 5 de Diciembre, de protección de datos personales y garantía de derechos digitales. Los investigadores colaboradores en este trabajo se comprometen a no realizar labores de re-identificación de los participantes.

Este trabajo se ha realizado con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo, que se incluye en el Anexo 4.

Para la utilización de figuras e imágenes de esta Tesis se han solicitado los permisos editoriales y de autor pertinentes, que se incluyen en el Anexo 5.

-Procedimiento:

Para poder estudiar la evolución de los pacientes según la opción terapéutica que habían recibido, los dividimos en función del tipo de tratamiento administrado. Todos los pacientes recibieron RT a altas dosis (54 Gy- 66 Gy a 2 Gy/día), concomitante con QT basada en platino. Las dosis de RT eran habitualmente de 60-66 Gy; sólo los pacientes diagnosticados de tumores de Pancoast recibieron 54 Gy con intención neoadyuvante a cirugía.

El tipo de QT variaba en función del grupo de tratamiento, siendo la QT más habitual el Platino-Taxano (PLATAX) en el grupo de la RT-QT radical, el Cisplatino (CCDP) semanal en el grupo de RT-QT neoadyuvante a cirugía y el Cisplatino-Vinorelbina (CDDP-VNR) en el grupo de RT-QT con Durvalumab de mantenimiento.

Los pacientes del brazo de RT-QT neoadyuvante fueron sometidos posteriormente a cirugía, que podía ser lobectomía, bilobectomía o neumonectomía.

Los pacientes que iban al brazo de la inmunoterapia recibieron Durvalumab de mantenimiento durante 1 año tras finalizar la RT-QT.

-Resultados:

El objetivo primario es describir la supervivencia global (SG), definida desde el diagnóstico histológico hasta el exitus, de los pacientes tratados con las distintas opciones terapéuticas.

El objetivo secundario de supervivencia libre de progresión (SLP), definida desde el diagnóstico histológico hasta la fecha de progresión radiológica, bien fuera local o sistémica.

El control local (CL) fue valorado desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la de la progresión local radiológica.

La toxicidad se clasifica por el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4 y 5, centrándonos fundamentalmente en la hematológica, esofágica y pulmonar.

-Análisis estadístico:

En primer lugar se realiza un análisis estadístico descriptivo, de distribución de las variables analizadas que se presenta con la mediana o media para las variables continuas y frecuencias absolutas o relativas para variables categóricas.

La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron calculadas desde el día del diagnóstico hasta el día del exitus o el día del último seguimiento (SG) o hasta día de la recidiva, exitus o último seguimiento (SLP). Las curvas de SG y SLP fueron estudiadas por el método de Kaplan-Meier y se analizaron usando un modelo estadístico de regresión de riesgos proporcionales de Cox. El long Rank test fue usado para comparar las curvas de supervivencia entre grupos de pacientes. La significación estadística se estimaba con una $p < 0.05$.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS v. 19.0 (SPSSIBM; Armonk, NY; USA), también se usó el lenguaje de programación R (R core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing 2019).

5. RESULTADOS

Se analizaron un total de 302 pacientes clasificados en tres grupos según el tratamiento administrado: 212 pacientes que recibieron RT-QT radical, 43 pacientes tratados con RT-QT neoadyuvante a cirugía y 47 a los que se le administró RT-QT y Durvalumab de mantenimiento (ver Figura 16).

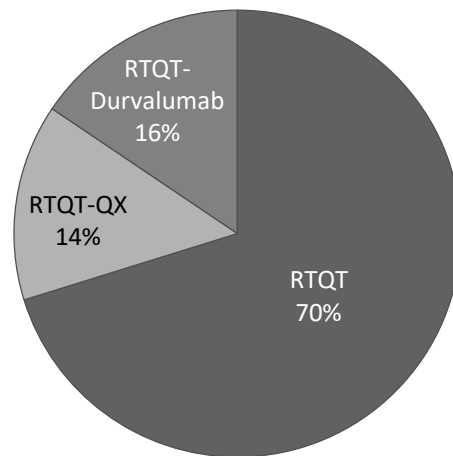


Figura 16: Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según al tratamiento recibido. Elaboración propia.

5.1 GRUPO RT-QT RADICAL

Desde Enero del 2003 a Mayo del 2019 se estudiaron 212 pacientes con CPNCP estadio III (E.III) tratados con RT y QT concomitante, de acuerdo con el esquema expuesto anteriormente. Las dosis de RT eran habitualmente de 60-66 Gy a 2 Gy/fracción, concomitante con QT, basada en Platino-Taxano (PLATAX).

La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años (41-82), siendo el 87.3% varones y el 12.7% mujeres.

Todos los pacientes tenían un buen estado general, con un $PS \leq 2$, habitualmente PS 0 o 1. El 94.3 % de ellos mostraban antecedentes de hábito tabáquico previo o activo, y las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (26%), EPOC (23%) que requería tratamiento broncodilatador, enolismo (19.3%), diabetes mellitus (7.5%) y dislipemia (9%) (ver Figura 17).

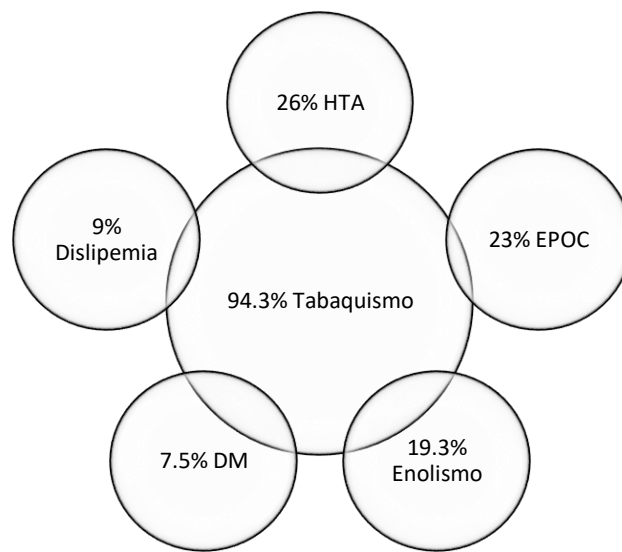


Figura 17: Comorbilidades de los pacientes en el subgrupo RT-QT radical.

El síntoma inicial que llevó al diagnóstico fue el dolor torácico (20.7%), seguido de la tos (18.8%), mientras que el 14.6% fue un hallazgo casual en el control de otras patologías. Un 10.8% fueron diagnosticados en el contexto de una infección respiratoria, un 8.5% por episodios de hemoptisis, un 5.1% por síndrome general, y el resto por otros síntomas como astenia, disfonía, síndrome de vena cava superior, etc.

El diagnóstico fue realizado preferentemente por fibrobroncoscopia o ecobroncoscopia (66.8%), seguido de biopsias dirigidas (PAAF o BAG, 22.8%) y mediastinoscopia (6.3%). El 55.7% de los pacientes tenían una histología de carcinoma de células escamosas, el 38.7% de adenocarcinomas y 3.8% de carcinoma de células grandes.

De acuerdo con el estadio clínico, el 40.1% eran E. IIIA, el 51% E. IIIB, un 1.8% E. IIIC y el 7.1% E. IV oligometastásicos tratados de forma radical. De estos últimos pacientes, uno presentaba metástasis única suprarrenal y el resto enfermedad, cerebral oligometastásica tratada de forma radical (cirugía o radiocirugía) (ver Figura 18).

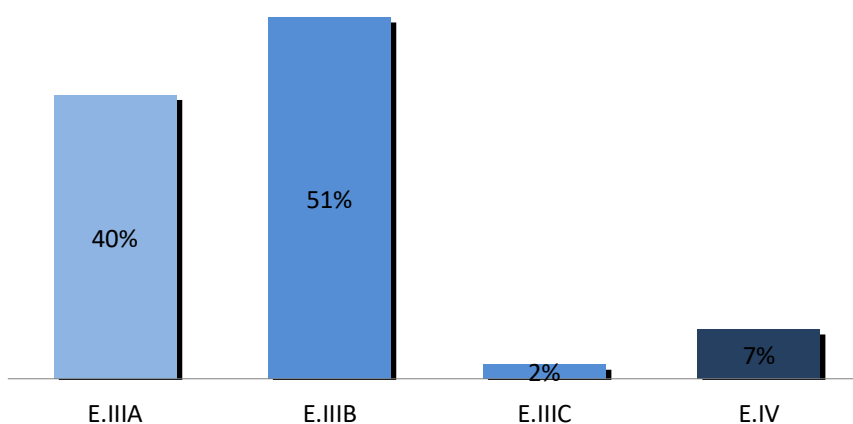


Figura 18: Distribución de los pacientes en función del estadio clínico.

El 53.8% de los pacientes recibieron QT de inducción previa al tratamiento radical, basada en platino. Un 4.2% se les realizó irradiación craneal profiláctica (ICP) dentro de un ensayo del Grupo Gallego de Cáncer de Pulmón (GGCP) (ver Figura 19). Todos los pacientes fueron tratados con RT conformada 3D o VMAT, con una dosis máxima de 66 Gy, combinada con QT.

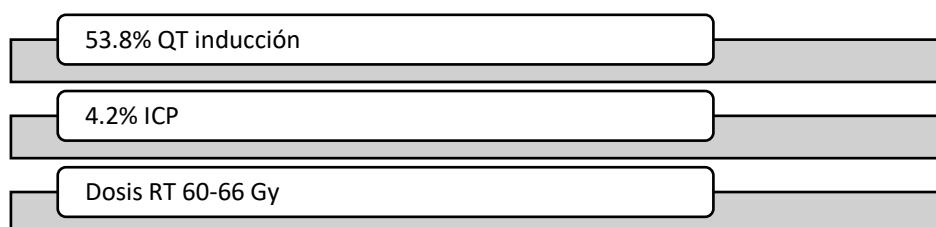


Figura 19: Modalidades de tratamiento recibidas por este subgrupo de pacientes.

B. TABOADA VALLADARES

Se realizó un TC de control para reevaluar la respuesta tras el tratamiento, constatándose que el 75% mostraron respuesta parcial (RP), un 4.2% respuesta completa (RC), un 12.3% enfermedad estable (EE) y un 8.5% progresión de la enfermedad (PD).

El esquema resumen del tratamiento realizado a este subgrupo de pacientes y los resultados obtenidos quedan expuestos en la figura 20.

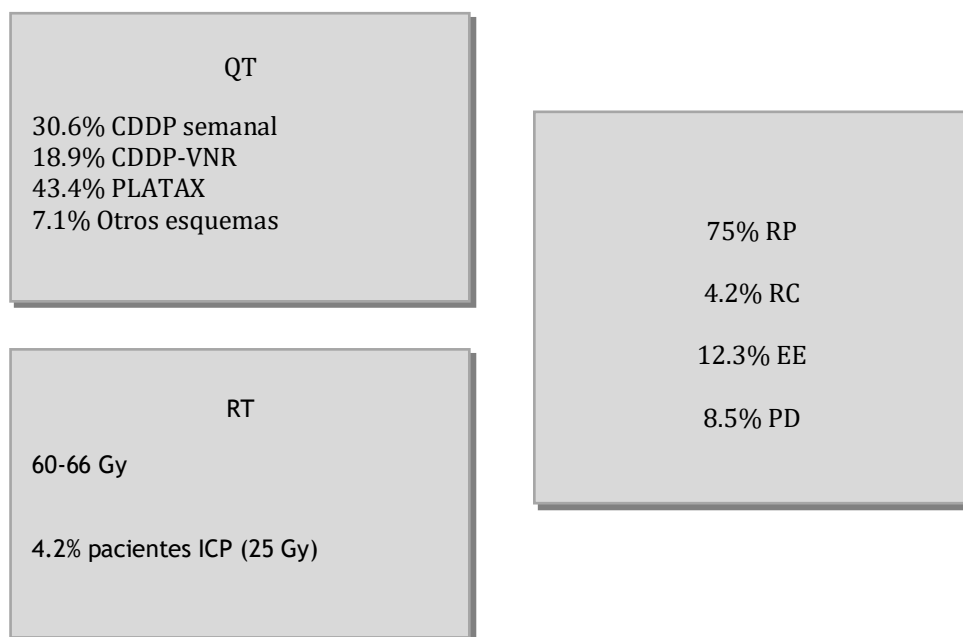


Figura 20: Esquema de tratamiento en el subgrupo de pacientes tratado con RT-QT radical.

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, CDDP: cisplatino, VNR: vinorelbina, ICP: irradiación craneal profiláctica, RP: respuesta parcial, RC: respuesta completa, EE: enfermedad estable, PD: progresión enfermedad.

5.2 GRUPO RT-QT NEOADYUVANTE A ALTAS DOSIS Y RESCATE QUIRÚRGICO

Entre agosto del 2004 y noviembre del 2019 se analizaron 43 pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón E.III, que fueron tratados con RT-QT a altas dosis y posterior rescate quirúrgico.

La mediana de edad fue de 57 años (37-72), siendo el 76.7% varones y el 23.3% mujeres (ver Figura 21).

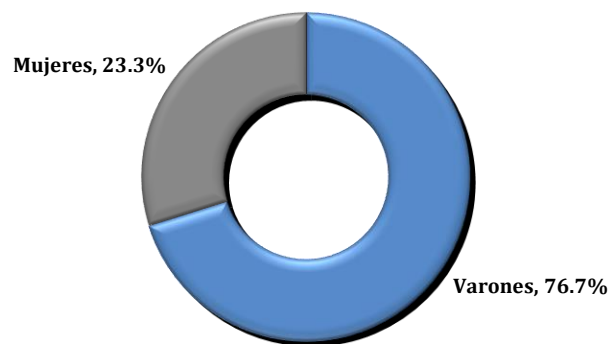


Figura 21: Distribución de los pacientes de este subgrupo en función del sexo.

Todos los pacientes incluidos tenían buen performance status (PS 0 o 1) y el 88.4% mostraban antecedentes de hábito tabáquico.

El síntoma principal por el que consultaron fue el dolor torácico o en hombro (32.5%), seguido de un hallazgo casual (25.5%) y tos (16.2%). El resto de pacientes fueron diagnosticados por otros síntomas como disnea, disfonía o infección respiratoria. En el 2.3% de los pacientes se constató un síndrome general.

Todos los pacientes fueron estadificados con TC, PET-TC, PFR y EBUS o broncoscopia. Y el 41.8% tenían una RMN cerebral previa al tratamiento.

La histología más frecuente fue la de adenocarcinoma (60.5%) seguida de carcinoma epidermoide (32.6%) y carcinomas de células grandes (2.3%). El resto de los pacientes tenían otros subtipos más raros.

En función del estadio clínico, los pacientes se clasificaron del siguiente modo: E. IIIA (81.4%), E. IIIB (14%) y E. IV oligometastásico cerebral (4.7%) que se trataron de forma radical.

El 30.2% de ellos recibieron QT neoadyuvante previo al tratamiento con RT-QT.

B. TABOADA VALLADARES

El tratamiento consistió en RT-QT concomitante, una QT basada en platino, el 46.6% con CDDP semanal, el 25.6% con CDDP-VNR, el 23.3% con PLATAX y un 4.6% otros esquemas de QT (CDDP-VP16 y GZ). Todos los pacientes recibieron dosis altas de RT, 60-66Gy, excepto 7 que recibieron dosis de 54 Gy.

De los 43 pacientes, 13 recibieron irradiación craneal profiláctica con una dosis de 25 Gy, dentro de un estudio del GGCP.

Se realizó un TC de control temprano para reevaluar la respuesta y poder llevar a cabo un rescate quirúrgico.

Tras el tratamiento, el 90.7% mostraron RP, un 2.3% RC y un 7% EE.

De los 43 pacientes incluidos, a 18 se les realizó mediastinoscopia previa a la cirugía para valorar la posible infraestadificación. El tipo de cirugía realizada fue de 10 neumonectomías, 3 bilobectomías y 30 lobectomías.

El esquema resumen del tratamiento realizado a este subgrupo de pacientes y los resultados obtenidos quedan expuestos en la Figura 22.

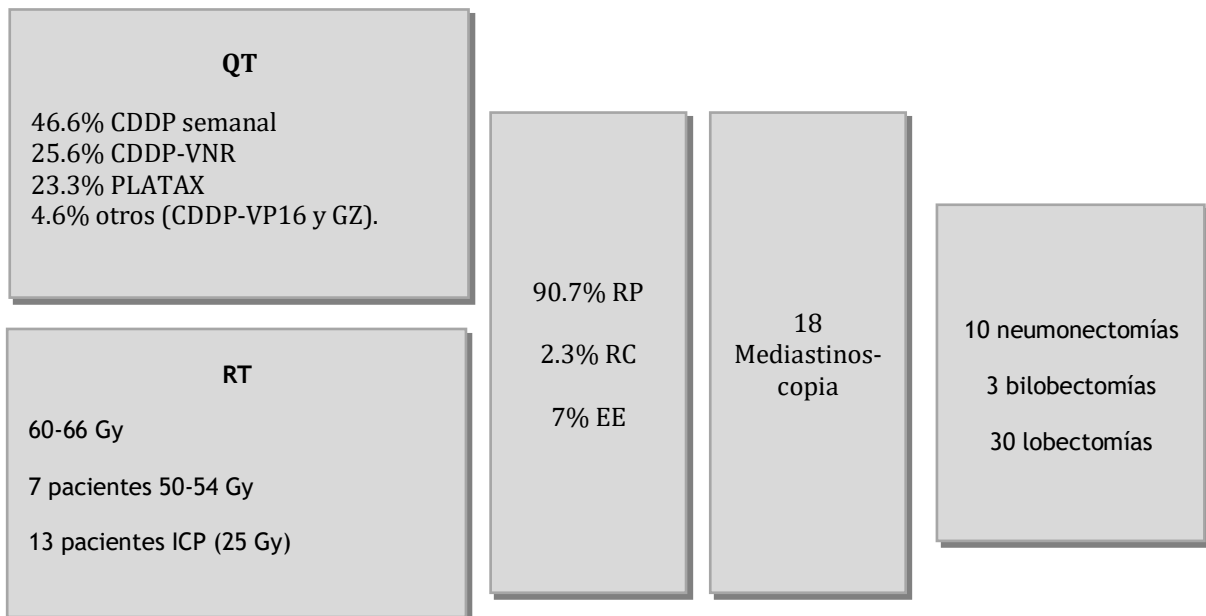


Figura 22: Esquema terapéutico utilizado en subgrupo de RT-QT neoadyuvante a cirugía.

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, CDDP: cisplatino, VNR: vinorelbina, ICP: irradiación craneal profiláctica, RP: respuesta parcial, RC: respuesta completa, EE: enfermedad estable.

El análisis anatomopatológico final demostró que 16 de los 43 pacientes (37.2%) tenían respuesta completa patológica (RCp) y 27 de los pacientes (62.8%) tuvieron una reducción del estadio (downstaging).

5.3 GRUPO RT-QT RADICAL CON DURVALUMAB DE MANTENIMIENTO

Se incluyeron un total de 47 pacientes procedentes de tres Centros del Área Sanitaria del Sergas: el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, el Complejo Hospitalario de Ourense y el Hospital Lucus Augusti de Lugo. Eran pacientes diagnosticados, entre Julio de 2017 y Noviembre de 2020, de un CPNCP E.III que recibieron tratamiento con RT-QT y Durvalumab de mantenimiento.

La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (40-78), siendo el 70.2% varones y el 29.8% mujeres.

El 89.4% tenían antecedentes de consumo tabáquico actual o pasado y el síntoma principal por el que los pacientes consultaban fue en un 25.5% la tos, en un 21.2% fue un hallazgo casual en el seguimiento de otras patologías, en un 17.02% por disnea, en un 10.6% por infección respiratoria y el resto por otros síntomas. El 17% de los pacientes tenían además un síndrome general.

La mayoría de los diagnósticos se realizó por EBUS (46.8%), seguido de broncoscopia (27.7%), BAG (19.1%) y en un menor porcentaje mediante la PAAF (6.4%) (ver Figura 23).

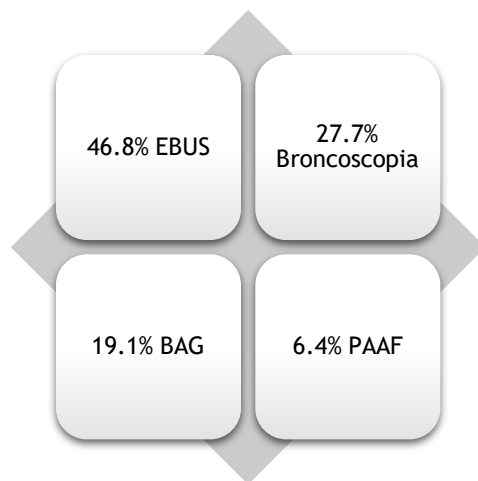


Figura 23: Métodos diagnósticos utilizados en este subgrupo de pacientes.

EBUS: ecobroncoscopia, BAG: biopsia con aguja gruesa, PAAF: punción aspiración aguja fina.

Más de la mitad de los diagnósticos histológicos de este subgrupo de pacientes correspondieron a carcinomas epidermoides (51.1%), el 40.4% a adenocarcinomas, un 2.1% a carcinomas de células grandes y un 6% presentaban otras histologías.

En cuanto a los estadios clínicos, el 44.7% eran E. IIIB, 31.9% E. IIIA y el 23.4% E. IIIC.

El tratamiento de estos pacientes consistió en una combinación de RT-QT radical seguida de Durvalumab. El 10.6% recibieron QT neoadyuvante.

La QT más frecuentemente usada en la concomitancia fue el CDDP-VNR. La dosis de RT habitual osciló entre los 60-66 Gy en fracciones de 2 Gy/fracción. Todos los pacientes se trataron con RT conformada 3D o VMAT.

Los resultados obtenidos con esta opción terapéutica demostraron que el 93.6% de los pacientes que recibieron RT-QT tuvieron respuesta parcial y el 6.4% enfermedad estable.

Todos los pacientes recibieron Durvalumab de mantenimiento al finalizar la RTQT.

De los 47 pacientes incluidos, 4 de ellos tenían PDL1 desconocido y 3 con un PDL1 < 1%, el resto tenían un PDL1 > 1%.

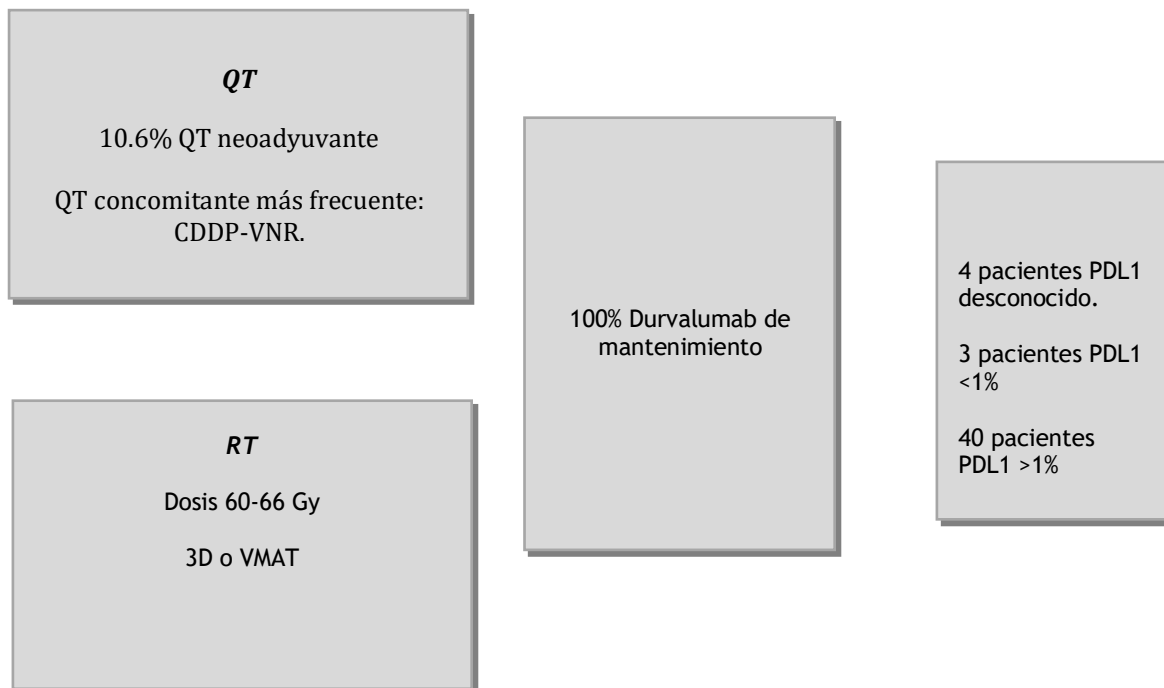


Figura 24: Esquema terapéutico utilizado en subgrupo de RT-QT Durvalumab.

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, CDDP: cisplatino, VNR: vinorelbina, VMAT: arcoterapia volumétrica de intensidad modulada, PDL1: programmed cell death-ligand 1.

5.4 RESUMEN FINAL: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN LOS TRES SUBGRUPOS ANALIZADOS Y RESULTADOS OBTENIDOS

En la Tabla 11 se exponen las características de los pacientes incluidos en los 3 grupos:

	RT-QT radical	RT-QT neoady→Qx	RT- QT→Durvalumab
Intervalo tiempo	2003-2019	2004-2019	2017-2020
N pacientes	212	43	47
Mediana edad	65	57	64
Sexo	87.3% ♂ 12.7% ♀	76.7%♂ 23.3% ♀	70.2%♂ 29.8% ♀
Tabaquismo	94.3%	88.4%	89.4%
Síntoma inicial	20.7% dolor torácico	32.5% dolor torácico	25.5% tos
Histología	55.7% epidermoides 38.7% adenocarcinom 3.8% cél grandes	32.6% epidermoides 60.5% adenocarcino 2.3 % cél grandes	51.1% epidermoides 40.4% adenocarcinom 2.1% cél grandes
Estadio	40.1% E.IIIA 51 % E.IIIB 1.8% E.IIIC 7.1% E.IV	81.4% E.IIIA 14% E.IIIB 4.6% E.IV	31.9% E.IIIA 44.7% E.IIIB 23.4% E.IIIC
QT inducción	53.8%	30.2%	10.6%
ICP	4.2%	30.23%	No ICP
Dosis	60-66 Gy	54-66 Gy	60-66 Gy
Tipo QT concomitante más frec	PLATAX	CDDP semanal	Platino-VNR

TABLA 11: Características generales de los pacientes incluidos en los tres subgrupos del presente estudio

El análisis de la Tabla 11 nos permitió observar que el grupo de pacientes que fueron tratados con RT-QT neoadyuvante a cirugía tiene una mediana de edad más joven. El tratamiento estadístico demostró la existencia de diferencias significativas entre las medianas de los pacientes tratados con RT-QT radical y RT-QT neoadyuvante a cirugía (mediana de 65 años vs 57 años, $p < 0.001$), entre RT-QT-Durvalumab y RT-QT neoadyuvante a cirugía (mediana de 64 años vs 57 años, $p = 0.002$), pero no entre los grupos de pacientes tratados con RT-QT radical y RT-QT-Durvalumab cirugía (mediana de 65 años vs 64 años, $p = 0.97$).

También pudimos constatar que el E. IIIA fue más frecuente en el subgrupo de pacientes tratados con cirugía posterior, mientras que los E.IIIB y E.IIIC lo fueron en el grupo de pacientes tratados con RT-QT radical y de Durvalumab, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.01$). Debemos resaltar que el subtipo histológico no difirió significativamente entre los tres subgrupos de pacientes analizados.

Para una mayor coherencia, hemos considerado oportuno hacer la exposición de los resultados en función de los objetivos planteados, resaltando exclusivamente aquellos datos estadísticos de interés.

5.5 OBJETIVO PRIMARIO: SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

Debido a las diferencias en los seguimientos entre los tres grupos de pacientes, se han analizado los resultados de todos los grupos a los 36 meses (ya que al tratamiento con Durvalumab de mantenimiento es más novedoso, y, por lo tanto el período de seguimiento fue más reducido), y por otro lado, los dos grupos con mayor seguimiento (RT-QT radical y neoadyuvante a Qx) se han analizado a 16 años.

5.5.1 Supervivencia Global (SG) a 36 meses

Al analizar los 3 grupos de pacientes tratados a los 36 meses, obtuvimos una mediana de SG de 22 meses en el grupo tratado con RT-QT radical, sin alcanzarse en los otros dos. Si nos centramos en las medias de SG, vimos que era mayor en el grupo que recibió RT-QT neoadyuvante a Qx (28.6 meses), seguido de los que recibieron RT-QT y Durvalumab de mantenimiento (24.2 meses) y de RT-QT radical (22.3 meses).

En la figura 25 podemos ver que a los 36 meses existen más muertes en los pacientes tratados con RT-QT radical que en los otros dos grupos de pacientes tratados con las otras opciones terapéuticas.

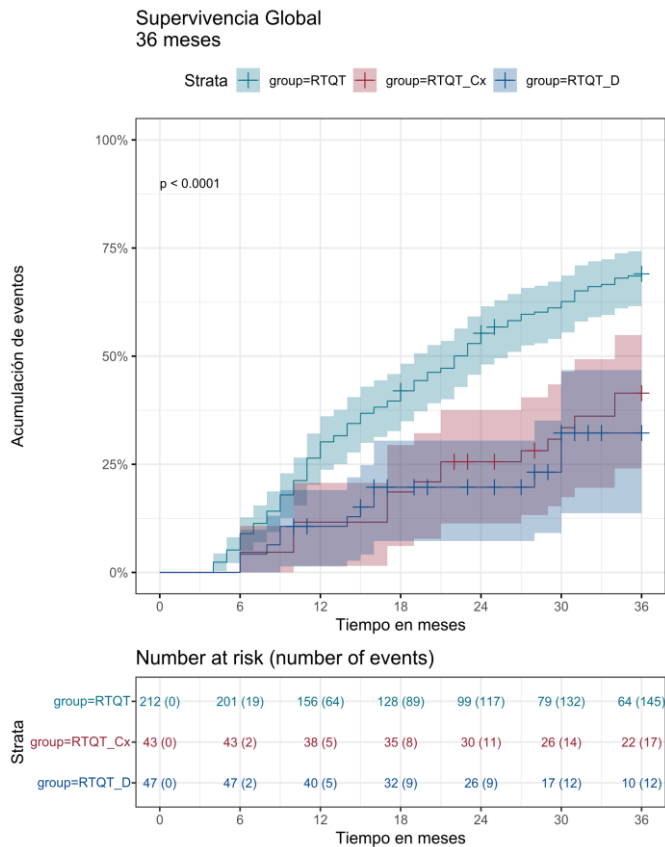


Figura 25: Mediana de SG de los tres grupos a 3 años.

5.5.2 Supervivencia Global (SG) a 16 años

Al estudiar los dos grupos de pacientes con mayor seguimiento, obtuvimos una mediana de SG de 22 meses en el grupo que recibió RT-QT radical y de 47 meses para el grupo RT-QT neoadyuvante a Qx, constatándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p=0.0002$).

En la figura 26 podemos observar que a 16 años la mediana de SG de los pacientes que recibieron RT-QT neoadyuvante a Qx es mayor que los que recibieron RT-QT radical.

B. TABOADA VALLADARES

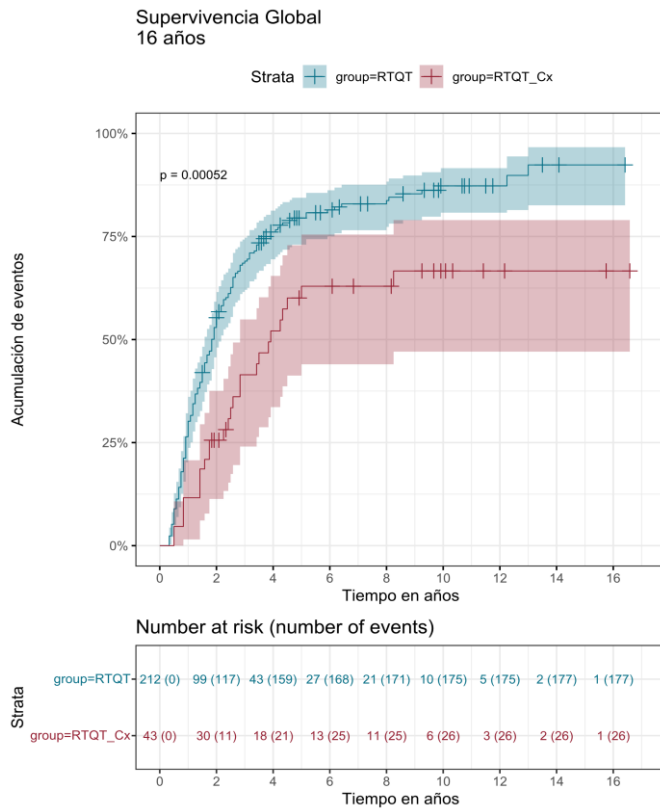


Figura 26: Mediana de SG dos grupos a 16 años.

En el análisis multivariante para ver si existían factores asociados a la obtención de una mejor SG, se constató que el tipo de cirugía se asocia a diferencias en los resultados, obteniéndose mayor SG en el brazo de la lobectomía vs bilobectomía o neumonectomía, (HR: 0.2, $p=0.03$) (ver Tabla 12).

	HR	95% IC	p-valor
Tipo de cirugía			
Bilobectomía	-		
Lobectomía	0,2795	0,08538 0,9152	0,0352 *
Neumonectomía	0,7128	0,19328 2,6288	0,6112

Tabla 12: valores de HR y p en el análisis multivariante.

En la Figura 27 se pueden observar las medianas de SG de los pacientes que recibieron RT-
QT neoadyuvante a Qx según el tipo de cirugía realizada, constatándose que los pacientes a los
que se les realizó una neumonectomía tenían mayor tasa de muertes que los pacientes a los que
se le practicó una lobectomía.

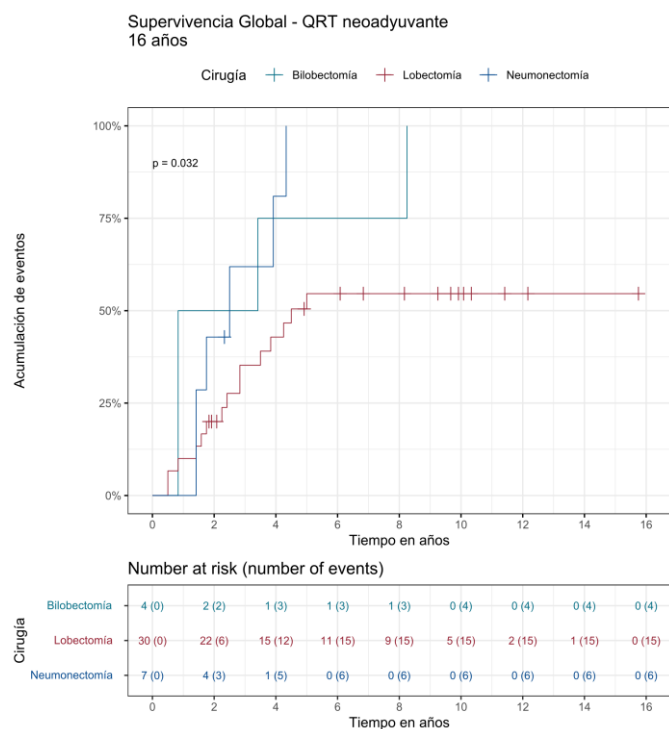


Figura 27: Mediana de SG según el tipo de cirugía realizada.

En la Tabla 13 se muestra la tasa de supervivencia global (SG) en función del tipo de cirugía y los años de seguimiento, obteniéndose mayores tasas de supervivencia en los pacientes a los que se le practicó una lobectomía.

	Lobectomía	Neumonectomía
SG 1 año	86%	90%
SG 2 años	76%	60%
SG 3 años	61%	36%
SG 5 años	49%	12%

Tabla 13: SG según el tipo de cirugía y los años de seguimiento.

Además del tipo de cirugía, el obtener una respuesta completa patológica (RCp) tras tratamiento neoadyuvante, impacta estadísticamente en términos de SG. Es decir, los pacientes

B. TABOADA VALLADARES

que tras someterse a cirugía no tenían tumor residual (ypT0N0) en la pieza anatomopatológica, mostraron mayores tasas de supervivencia que los que tenían tumor residual (ver tabla 14).

Respuesta completa	HR	95% IC		p-valor
ypT0N0	-			
≠ ypT0N0	3,33	1,22	9,12	0,0193 *

Tabla 14: valores de HR y p en el análisis multivariante.

En la Figura 28 se puede apreciar que los pacientes que no tuvieron una respuesta completa patológica, tenían peor curva de supervivencia.

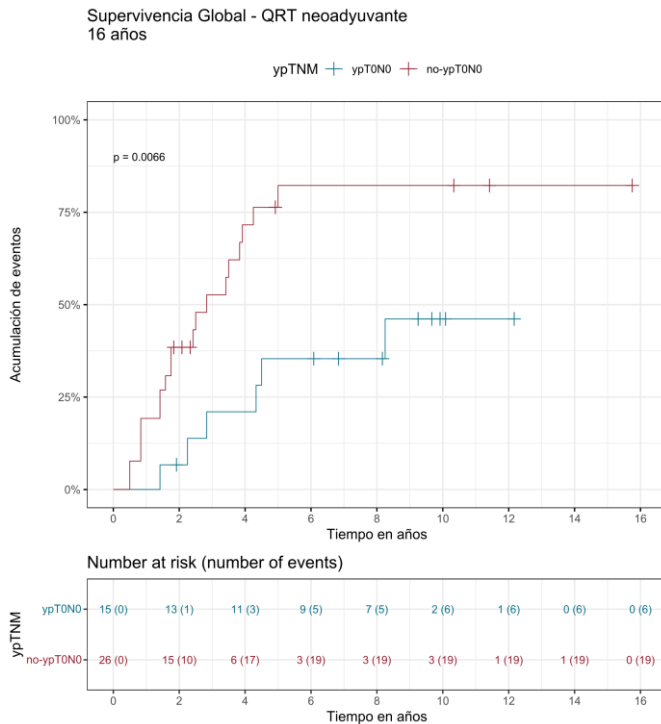
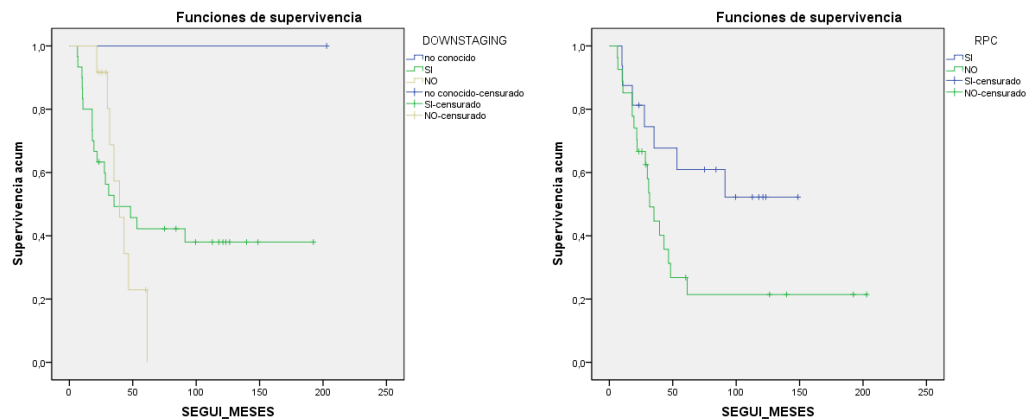


Figura 28: Mediana de SG según la respuesta anatomopatológica.

Los resultados en SG no se vieron influidos por el downstaging obtenido en la Qx, pero sí, como hemos dicho, al conseguir una RCp, siendo la media de SG de 95 meses (66.1- 125.5) para los pacientes que tenían RCp y de 66.5 meses para aquellos que no la alcanzaban (ver Figuras 29 y 30).



Figuras 29 y 30: SG según downstaging y respuesta completa patológica.

Al analizar todos los factores considerados en el análisis multivariante, debemos resaltar, tal como se exponen en la Tabla 15, que sólo el tipo de cirugía y la remisión completa patológica influyeron significativamente en la supervivencia global.

SG	RTQT radical	RTQT neoady→Qx
QT neoadyuvante	No influye SG	No influye SG
Tipo de QT neoadyuvante	No influye SG	No influye SG
ICP	No influye SG	No influye SG
Histología	No influye SG	No influye SG
Estadio	No influye SG	No influye SG
Tipo de cirugía	-	Sí que influye SG Lobectomía: 46 m Bilobectomía: 38 m Neumonectomía: 31m P < 0.008
Downstaging	No influye SG	No influye SG
RCp	-	No RCp, SG: 66.5 m Sí RCp, SG: 95 m.

TABLA 15: Influencia de los diferentes parámetros analizados sobre la supervivencia global.

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, Qx: cirugía, ICP: irradiación craneal profiláctica, SG: supervivencia global, RCp: respuesta completa patológica.

5.6 OBJETIVO SECUNDARIO: SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

5.6.1 Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a 36 meses

La mediana de SLP a los 3 años obtenida en los pacientes tratados con las tres modalidades de tratamientos fue de 35 meses para el grupo sometido a RT-QT y Durvalumab de mantenimiento, seguido de 27 meses para el grupo que recibió RT-QT neoadyuvante a cirugía y de 14 meses para el grupo tratado con RT-QT radical, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre aquel y los otros dos subgrupos de pacientes.

En la Figura 31 se pueden observar las medianas de SLP de los 3 grupos de pacientes siendo mayor en el grupo que ha recibido RT-QT con la inmunoterapia.

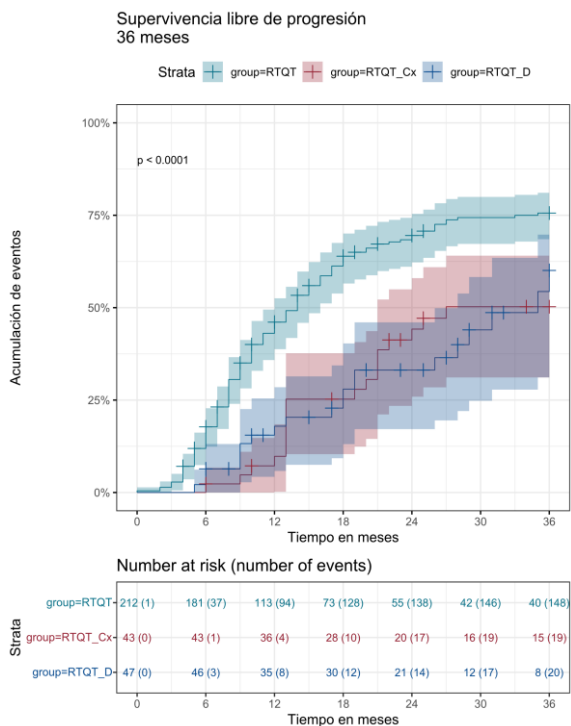


Figura 31: Mediana de SLP de los tres grupos a 3 años.

En el análisis multivariante, de todos los factores considerados, solo se encontraron diferencias en el obtener una RCp en la cirugía, en los pacientes que recibieron RT-QT neoadyuvante a Qx.

Respuesta completa	HR	95% IC		p-valor
ypTONO	-			
≠ ypTONO	3,54	1,14	11,00	0,0290 *

Tabla 16: valores de HR y p en el análisis multivariante.

En los pacientes tratados con RT-QT e inmunoterapia se encontró que el subtipo histológico influía en los resultados de SLP, siendo más favorables para los Adenocarcinomas (ver Tabla 17).

SLP	RTQT radical	RTQT neoady→Qx	RTQT→Durvalumab
QT neoadyuvante	No influye SLP	No influye SLP	No influye SLP
Tipo de QT neoadyuvante	No influye SLP	No influye SLP	No influye SLP
ICP	No influye SLP	No influye SLP	No influye SLP
Histología	No influye SLP	No influye SLP	Adenoca: 38.9 m Ca epidermoid: 31.6 m Ca cél grandes: 19.6 m P<0.001
Estadio	No influye SLP	No influye SLP	No influye SLP
Tipo de cirugía	-	No influye SLP	-
Downstaging	No influye SLP	No influye SLP	No influye SLP
RCp	-	No RCp, SLP: 20.9 m Sí RCp, SLP: 84 m. P=0.03	-

TABLA 17: Influencia de los diferentes parámetros analizados sobre la supervivencia libre de progresión.

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, Qx: cirugía, ICP: irradiación craneal profiláctica, SLP: supervivencia libre de progresión, RCp: respuesta completa patológica.

5.6.2 Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a 16 años

Si comparamos los dos grupos de pacientes con el seguimiento a 16 años, obtenemos mayor SLP en el grupo tratado con RT-QT neoadyuvante a Qx (27 meses) frente al sometido a RT-

QT radical (14 meses), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos (ver Figura 32).

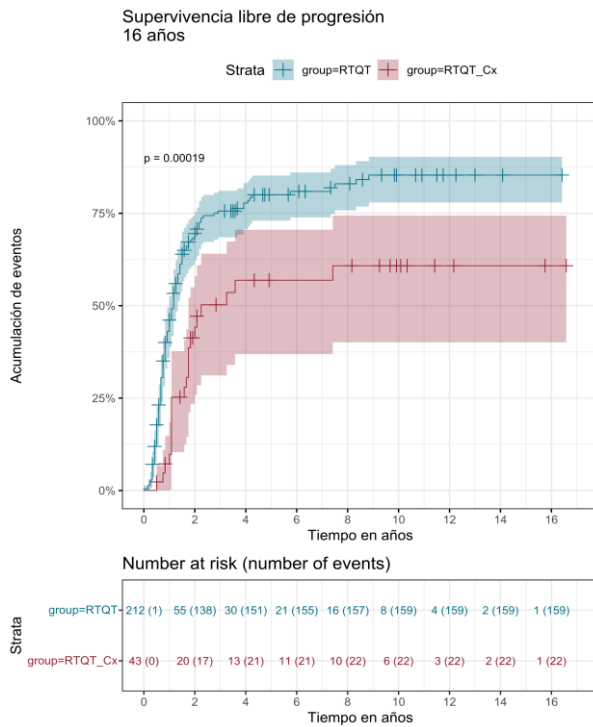


Figura 32: Mediana de SLP de dos grupos a 16 años.

Al igual que a los 36 meses, la reducción de la estadificación (downstaging) tras RT-QT no influyó de manera significativa en los resultados, pero sí que los mejoraron de forma significativa en los pacientes que lograron una remisión completa patológica tras RT-QT, obteniéndose una mediana SLP mayor que en los pacientes que no la lograron ($p=0.007$) (ver Figura 33).

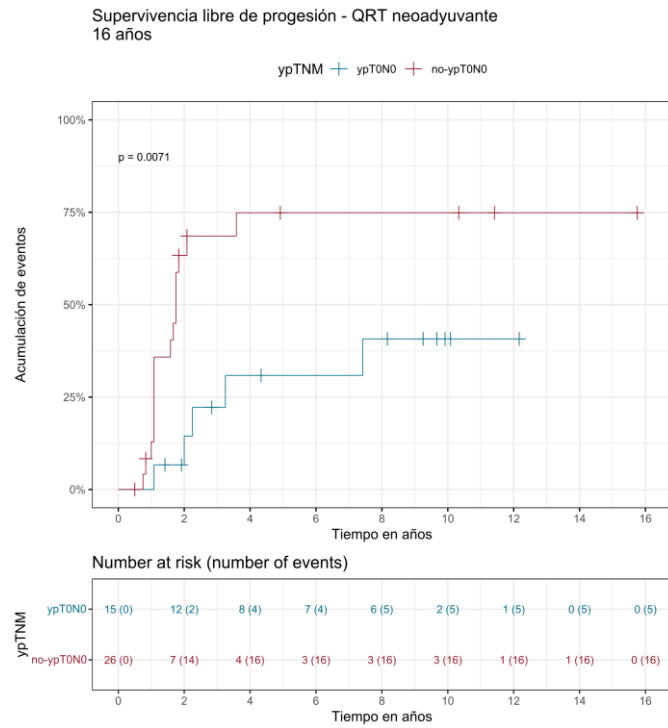


Figura 33: SLP en pacientes con y sin RCp tras el tratamiento

5.7 OBJETIVO SECUNDARIO: SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCAL Y CONTROL LOCAL.

5.7.1 Supervivencia Libre de Progresión (SLP) local y Control Local (CL) a 36 meses

La mediana de SLP local a 3 años en los tres grupos no fue alcanzada, como se puede comprobar en la Figura 34.

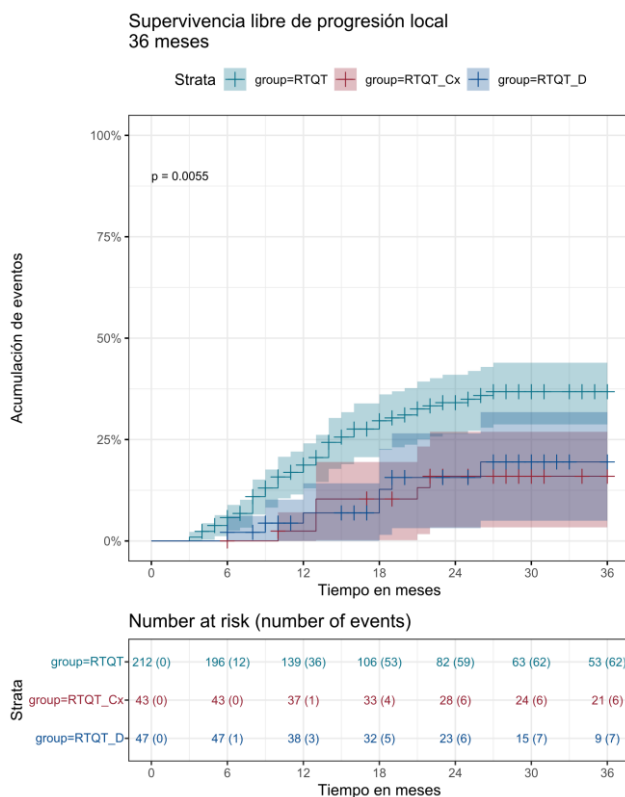


Figura 34: SLP local en los 3 subgrupos de pacientes.

Al no alcanzar la mediana, vemos las medias de SLP local, siendo de 27 meses para los pacientes tratados con RT-QT neoadyuvante a Qx, de 23 meses para el grupo tratado con RT-QT y Durvalumab de mantenimiento y de 19.9 meses para el grupo de RT-QT radical (ver Figura 35).

SLP LOCAL A 3 AÑOS	RT-QT	RT-QT QX	RT-QT D
No	150 (70.8%)	37 (86.0%)	40 (85.1%)
Sí	62 (29.2%)	6 (14.0%)	7 (14.9%)
TIEMPO LIBRE DE PROGRESIÓN LOCAL A 3 AÑOS (MESES)			
Media (DE)	19.9 (11.7)	27.3 (10.5)	23.0 (9.97)

Figura 35: Medias de SLP local en los 3 grupos de pacientes.

La SLP local no estuvo influida por factores como la administración de QT neoadyuvante, la irradiación craneal profiláctica, el tipo histológico y el estadio clínico, en ninguno de los grupos.

Al igual que en la SG y SLP, en el grupo de RT-QT neoadyuvante a Qx sí que repercutió de manera significativa el alcanzar una RCp ($p < 0,04$) (ver Figura 36).

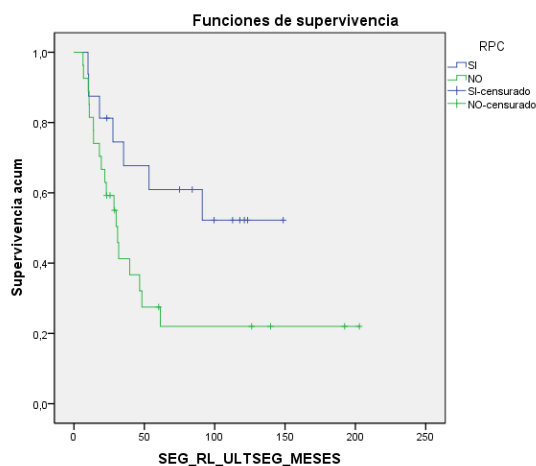


Figura 36: Supervivencia libre de progresión local en el SUBGRUPO RT-QT neoadyuvante previa a la cirugía según Respuesta Completa patológica.

Si analizamos las tasas de control local (CL) de los pacientes que recibieron los 3 tipos de tratamientos, podemos ver que, a 1 año, son mayores en los que se trataron con RT-QT neoadyuvante a Qx, mientras que a 3 años el Control Local muy similar entre los pacientes a los que se le realizó cirugía y aquellos que recibieron la inmunoterapia. Los pacientes tratados con RT-QT radical obtenían tasas de Control Local menores que los otros grupos (ver Tabla

	RT-QT	RT-QTQx	RT-QT D
CL 1 año	85.8%	97.6%	93.6%
CL 2 años	75%	86%	87.2%
CL 3 años	73%	85%	85.1%
CL 5 años	71%	83%	

Tabla18: CL en los 3 grupos de pacientes.

5.7.2 Supervivencia Libre de Progresión (SLP) local a 16 años

Al comparar la mediana de SLP local a 16 años entre los dos grupos, constatamos una mediana de 100 meses para el grupo de RT-QT, mientras que no se alcanzó en el grupo de RT-QT neoadyuvante a Qx (ver Figura 37).

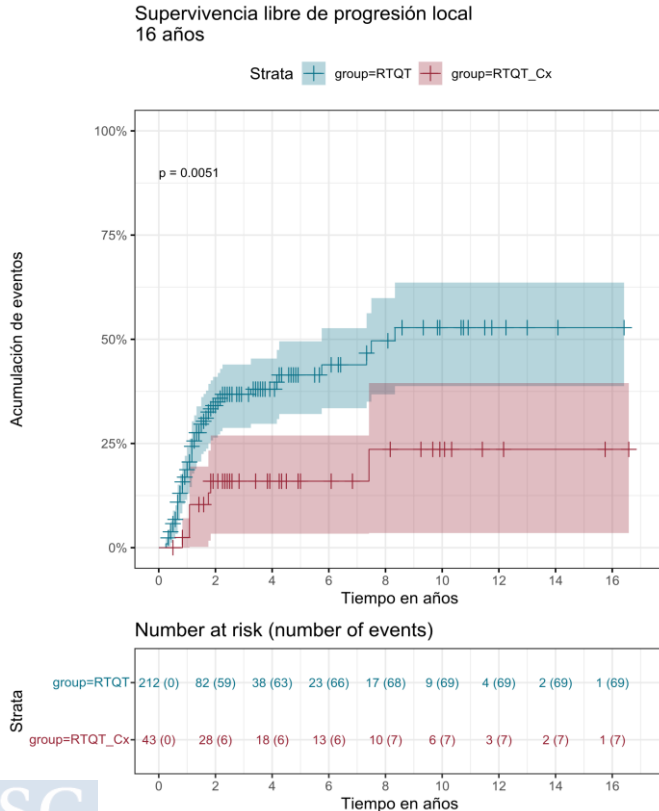


Figura 37: Mediana de SLP local de dos grupos a 16 años.

La SLP local a 16 años no estuvo influida por factores como sexo, edad, el tipo histológico, el estadio clínico y la administración de QT neoadyuvante en ninguno de los grupos de pacientes que recibieron los tratamientos clásicos (ver Tabla 19).

	HR	95% IC		p-valor
Sexo				
Hombre	-			
Mujer	0,8028	0,3837	1,6794	0,5597
Edad (categorizado)				
<62 años	-			
>62 años	0,86	0,54	1,38	0,5306
Histología				
Adenocarcinoma	-			
Epidermoide	1,90	1,09	3,31	0,2260
Otros	0,70	0,16	3,04	0,6297
Estadio				
IIIA	-			
IIIB	0,98	0,60	1,58	0,9204
IIIC				
IV	0,7715	0,2259	2,6342	0,6788
QT-neoadyuvante				
No	-			
Si	0,50	0,11	2,22	0,3629

Tabla 19: valores de HR y p en el análisis multivariante.

5.8 OBJETIVO SECUNDARIO: SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN SISTÉMICA.

5.8.1. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) sistémica a 36 meses

La mediana de SLP sistémica a 3 años fue de 36 meses para el grupo tratado con RT-QT y Durvalumab de mantenimiento, no alcanzándose en el grupo de RT-QT neoadyuvante a Qx y de 17 meses para el grupo de RT-QT radical (ver Figura 38).

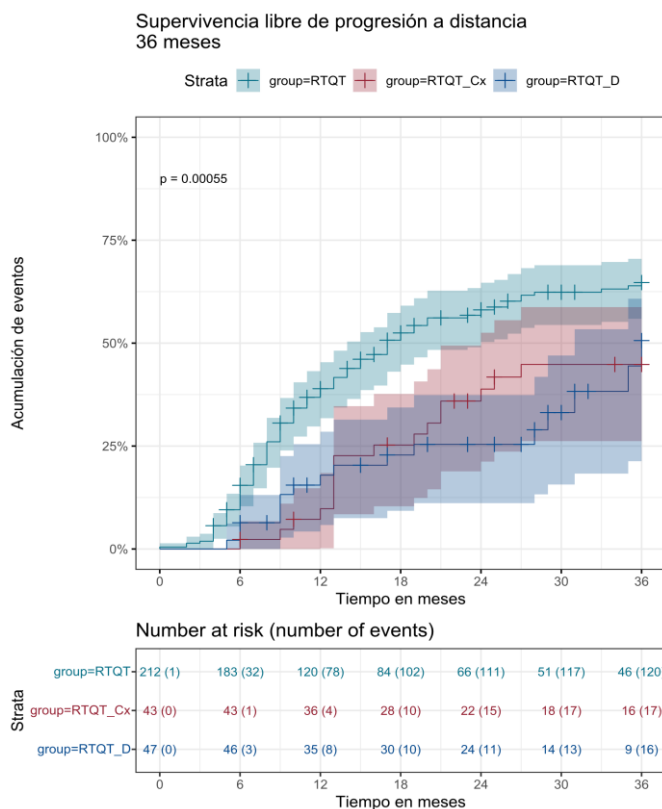


Figura 38: Mediana de SLP sistémica de los tres grupos de pacientes a 3 años.

En ninguno de los 3 grupos, la SLP sistémica estuvo afectada por QT neoadyuvante, irradiación craneal profiláctica y el estadio clínico. En el grupo de RT-QT neoadyuvante a Qx sí lo hizo el obtener una RCp ($p=0.04$) (ver Figura 39), mientras que en el grupo de RT-QT con Durvalumab de mantenimiento lo hizo el subtipo histológico ($p=0.017$) (ver figura 40).

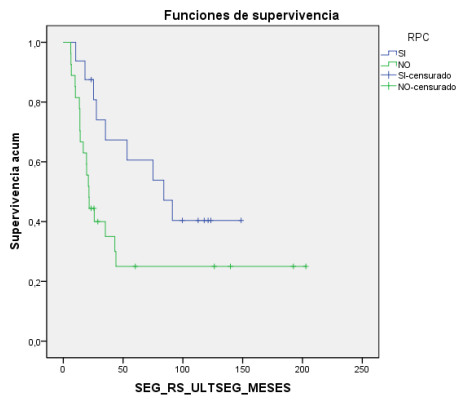


Figura 39: Supervivencia libre de progresión sistémica en el SUBGRUPO RT-QT neoadyuvante previa a la cirugía según Respuesta Completa patológica.

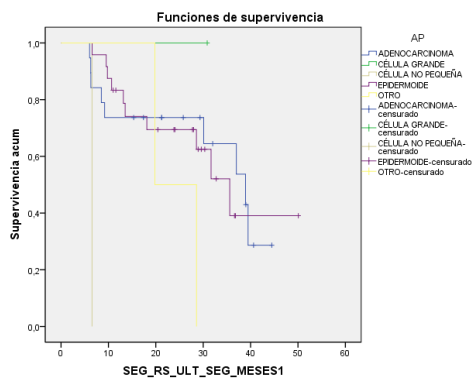


Figura 40: Supervivencia libre de progresión sistémica en el SUBGRUPO RT-QT con Durvalumab de mantenimiento según subtipo histológico

5.8.2. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) sistémica a 16 años

La mediana de SLP sistémica a 16 años fue de 43 meses para el grupo de pacientes tratados con RT-QT neoadyuvante a Qx y de 17 meses para el que recibió RTQT radical, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0087$). Estos datos se pueden comprobar en la Figura 41, donde se observa peor SLP sistémica en los que recibieron RT-QT radical.

B. TABOADA VALLADARES

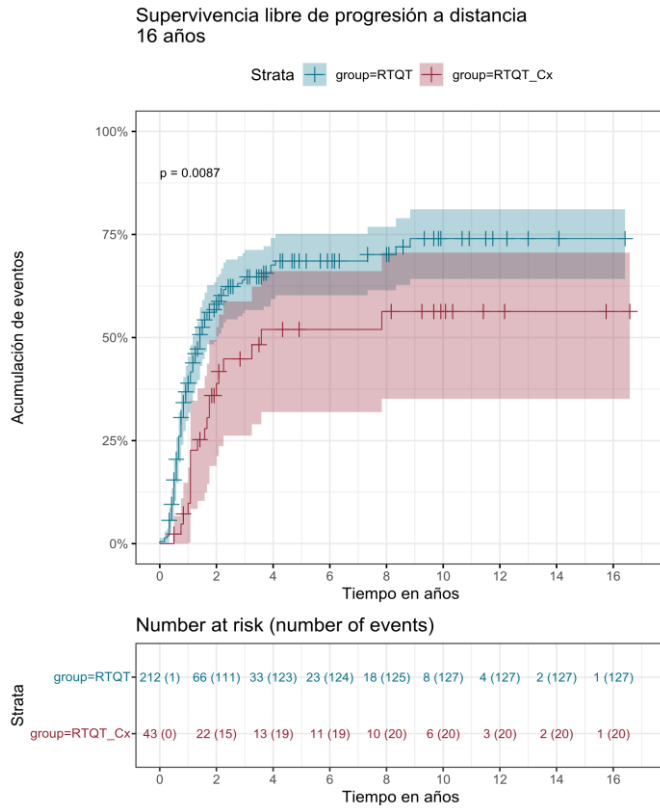


Figura 41: Mediana de SLP sistémica de dos grupos a 16 años.

En el análisis multivariante, la SLP sistémica solo estuvo afectada por alcanzar una RCp en la cirugía (HR: 3,15; p:0,0487), no por otros factores (ver Tabla 20).

Respuesta completa	HR	95% IC	p-valor
ypTONO	-		
≠ ypTONO	3,15	1,01 9,84	0,0487 *

Tabla 20: valores de HR y p en el análisis multivariante.

5.9 OBJETIVO SECUNDARIO: TOXICIDAD.

- SUBGRUPO RT- QT RADICAL:

Durante el tratamiento RT-QT radical los pacientes presentaron la siguiente toxicidad: anemia (52.8% G1, 13.2% G2, 4.7% G3, 0.9% G4), neutropenia (25.9% G1, 15.6% G2, 4.7% G3, 3.8% G4), esofagitis (35.8% G1, 25.9% G2, 3.3% G3), disnea (30.2% G1, 9% G2, 0.5% G3), neumonitis (6.6%G1, 1% G2), astenia (16% G1, 15% G2, 2.4% G3) y tos (20% G1, 5.7% G2). Un paciente no finalizó el tratamiento debido a un evento coronario y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento (ver Figura 42).

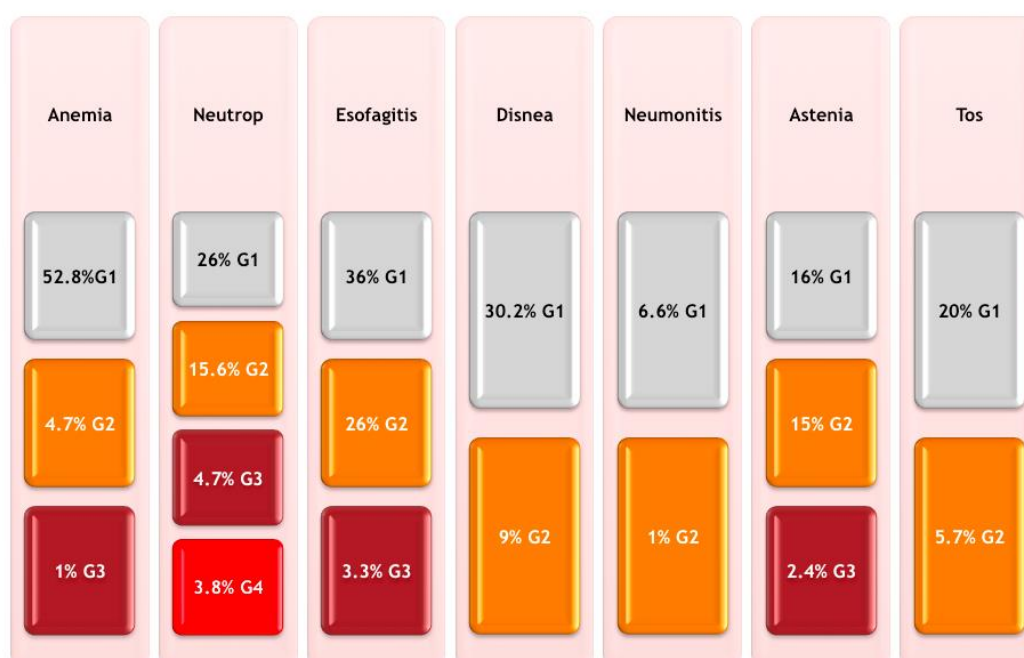


Figura 42: Toxicidad en el grupo de pacientes tratados con RT-QT radical

- SUBGRUPO RTQT NEOADYUVANTE PREVIA A CIRUGÍA:

Durante el tratamiento RT-QT neoadyuvante los pacientes presentaron la siguiente toxicidad: anemia (62.8% G1, 4.7% G2), neutropenia (18.6% G1, 14% G2, 7% G3, 2.3% G4), esofagitis (32.6% G1, 34.9% G2) disnea (23.3% G1, 4.7% G2), neumonitis (2.6% G1), astenia (11.6% G1, 6.97% G2), tos (21% G1, 14% G2) (ver Figura 43).

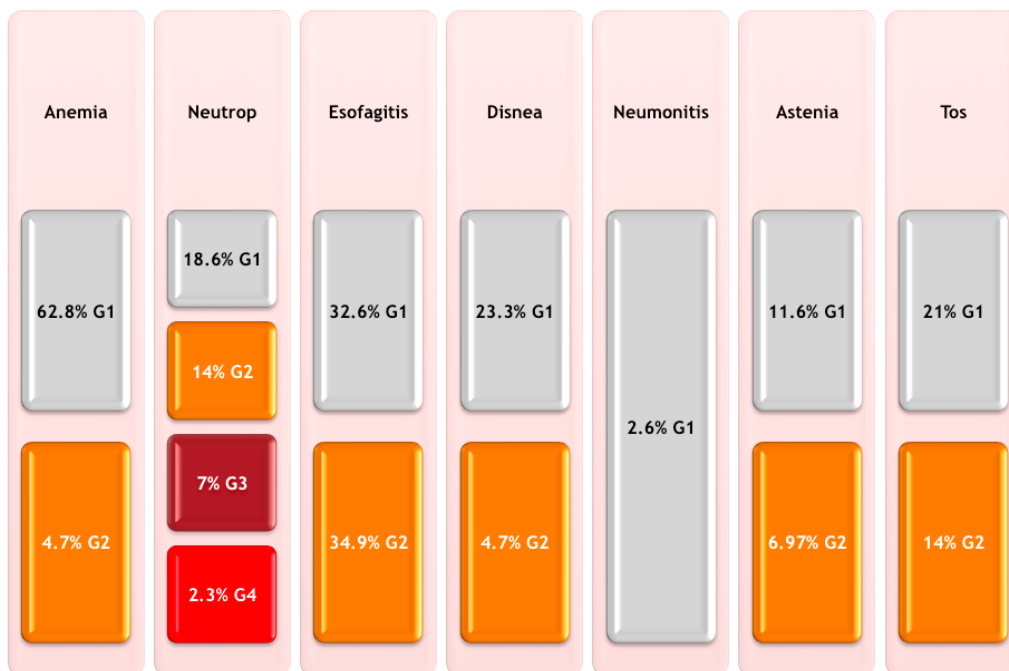


Figura 43: Toxicidad en el grupo de pacientes tratados con RT-QT neoadyuvante a cirugía

Como complicaciones postquirúrgicas cabe destacar que un 50% tuvieron neumotórax, 20% neumonía, 20% derrame pleural y 10% hemorragia postquirúrgica.

- **SUBGRUPO RTQT CON DURVALUMAB DE MANTENIMIENTO:**

Durante el tratamiento RT-QT con Durvalumab los pacientes presentaron la siguiente toxicidad: un 32% anemia G1, 17% G2 y 8.5% anemia G3. Se objetivaron un 15% de neutropenia G3 y un 23.4% de neutropenia G4 y 2% de trombopenia G2. En cuanto a la esofagitis, un 47% era G2 y 4.3% G3. La Disnea fue G1 en un 34% y G2 un 4.3%. Los porcentajes de neumonitis fueron un 4.3% G2 y un 2.1% G3. Un 15% de los pacientes tuvieron tos G1-2, y un 42% de los pacientes astenia G1 (ver Figura 44).

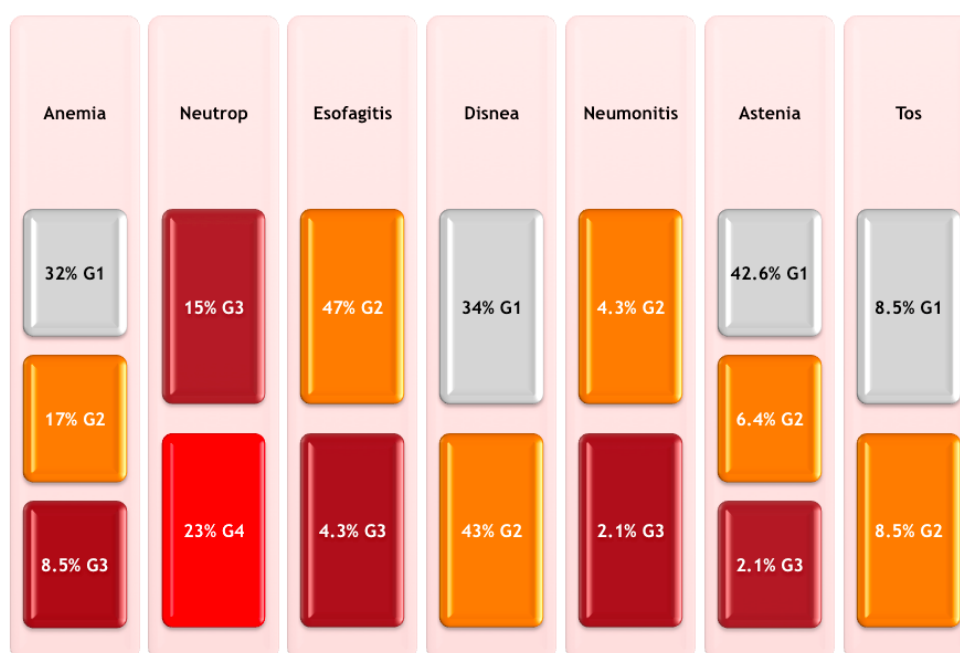


Figura 44: Toxicidad en el grupo de pacientes tratados con RT-QT y Durvalumab

Podemos resumir que la toxicidad global fue de casi 3 eventos/paciente, sin diferencias significativas entre los tres subgrupos (RT-QT: 2.9/paciente, RT-QT-Qx: 2.6 /paciente, RT-QT-Durvalumab: 2.9 /paciente).

En cuanto a la anemia se apreció en el 73.6% de los pacientes que recibieron RT-QT, en el 68.7% de los que se trataron con RT-QT-Qx y en el 57.4% de los que recibieron RT-QT-Durvalumab. No hubo diferencias entre los dos primeros grupos de pacientes, pero el grupo de pacientes tratados con RT-QT-Durvalumab tuvo la menor incidencia, sin diferencias con el grupo que recibió RT-QT-Qx, pero sí con el de RT-QT ($p=0.028$). Cuando consideramos las anemias G3-4, no se constataron diferencias (RT-QT: 5.2%; RT-QT-Qx: 0% y RT-QT-Durvalumab: 0%) entre los tres subgrupos de pacientes.

En la neutropenia no hubo diferencias entre los tres subgrupos (RT-QT: 49%; RT-QT-Qx: 39.5% y RT-QT-Durvalumab: 57.4%). Al considerar los G3-4, la mayor incidencia se observó en los tratados con RT-QT-Durvalumab (36.1%), difiriendo significativamente con la de los otros subgrupos de pacientes: RT-QT: 8% ($p=0.0001$) y RT-QT-Qx: 9.3% ($p=0.003$)

B. TABOADA VALLADARES

En la esofagitis no se apreciaron diferencias significativas entre los tres subgrupos de pacientes: RT-QT: 64.6%; RT-QT-Qx: 67.4% y RT-QT-Durvalumab: 70.2%. Tampoco al valorar exclusivamente las esofagitis G3: 3.3%, 0% y 4.2% respectivamente.

En cuanto a la disnea no hubo diferencias entre los tres subgrupos de pacientes: en el grupo tratado con RT-QT fue de un 39.1%; en los que recibieron RT-QT-Qx de un 27.9% y en los que se administró RT-QT-Durvalumab de un 38.2%. Ni tampoco al considerar los G3-4 (9.9%, 4.6% y 4.2%).

El grupo de pacientes que recibieron RT-QT-Durvalumab cursó con mayor frecuencia de astenia (57.4%), superior a los observados en los otros subgrupos: RT-QT: 25%; RT-QT-Qx: 23.2%). Al considerar los G3-4 no se constataron diferencias (RT-QT: 13.7%; RT-QT-Qx: 4.6%; RT-QT-Durvalumab: 6.4%).

No hubo diferencias en los porcentajes globales de plaquetopenia (RT-QT: 4.7%; RT-QT-Qx: 6.9%; RT-QT-Durvalumab: 0%) como tampoco al considerar los G3-4 (0.4%, 0%, 0%, respectivamente)

Tampoco hubo diferencias globales en cuanto a neumonitis (RT-QT: 7.5%; RT-QT-Qx: 2.3%; RT-QT-Durvalumab: 8.5%), ni al considerar el G2 (0.9%, 0% y 4.2%, respectivamente).

En la Tabla 21 se puede ver un resumen de los resultados de los tres grupos de pacientes tratados con los distintos tratamientos a los 36 meses, así como la toxicidad.

En la Tabla 22 se puede ver el resumen de los resultados de los dos grupos de pacientes con los distintos tratamientos a 16 años.

Tabla 21: Tabla resumen de los resultados por subgrupos a 36 meses.

	RT-QT radical	RT-QT neoady→Qx	RTQT→Durvalumab
Mediana SG	22 meses	NA	NA
Mediana SLP	14 meses	27 meses	35 meses
Mediana SLP local	NA	NA	NA
Mediana SLP sistémica	17 meses	NA	36 meses
Recurrencia local	29.2%	14%	14.9%
Recurrencia a distancia	56.6%	39.5%	34%
Toxicidad	Anemia 53% G1, 13%G2 Neutropenia 15% G2, 5% G3 Esofagitis 26% G2, 3.3% G3 Disnea 9% G2, 0.5% G3 Neumonitis 6.6% G1, 1% G2 Astenia 16% G1, 15% G2, 2.4% G3 Tos 20% G1, 5.7% G2.	Anemia 63% G1, 4.7% G2 Neutropenia 14% G2, 7% G3, 2.3% G4 Esofagitis 35% G2 Disnea 5%G2, G3 Neumonitis 2.6% G1 Astenia 21% G1, 7% G2 Tos 21% G1, 14% G2.	Anemia 32% G1,17% G2, 8.5% G3 Neutropenia 15% G3, 23% G4 Esofagitis 47% G2, 4.3% G3 Disnea 34% G1, 4.3% G2 Neumonitis 4.3% G2, 2.1% G3 Astenia 42.6% G1, 6.4% G2, 2.1% G3 Tos 8.5% G1, 8.5% G2.
Complicaciones postQx		50% neumotórax 20% neumonía 20% derrame pleural 10% hemorragia postQx	

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, Qx: cirugía, SG: supervivencia global, SLP: supervivencia libre de progresión, NA: no alcanzada.

Tabla 22: Tabla resumen de los resultados por subgrupos a 16 años.

	RT-QT radical	RT-QT neoady→Qx
Mediana SG	22 meses	47 meses
Mediana SLP	14 meses	27 meses
Mediana SLP local	100 meses	NA
Mediana SLP sistémica	17 meses	43 meses

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, Qx: cirugía, SG: supervivencia global, SLP: supervivencia libre de progresión, NA: no alcanzada.

El cáncer de pulmón ha sido el más frecuente en el mundo desde hace varias décadas, sobre todo en el sexo masculino. En cuanto a la incidencia en las mujeres, las tasas son generalmente más bajas, pero están en continuo aumento.

Asimismo, representa la causa más común de muerte por cáncer en el mundo, en ambos sexos.

Los cánceres de pulmón se dividen en dos grandes grupos según la histología, en CPNCP y CPCP. Dentro de los CPNCP el tratamiento del CPNCP E.III es uno de los temas más controvertidos en la oncología torácica. Las diferentes opciones terapéuticas y el grupo heterogéneo de pacientes que se observan en el mismo estadio, han hecho que de forma pragmática los consideremos como E.III resecable y operable vs irresecable e inoperable. El tratamiento de este grupo de pacientes ha variado desde la cirugía exclusiva, a la cirugía más tratamiento postoperatorio, a la QT de inducción seguida de cirugía y a la RT-QT preoperatoria con cirugía posterior.¹³²⁻¹⁴¹

Los E.III inoperables se han tratado con RT-QT^{80,142,143} como opción estándar curativa. Existen varios estudios fase III que demuestran la superioridad del tratamiento con RT-QT concomitante frente al secuencial en pacientes con CPNCP E.III.¹⁴⁴ Esta ventaja del tratamiento concomitante vs secuencial quedó reflejada en el metaanálisis de Auperin y cols del 2010,⁸⁰ donde analizaron 6 estudios aleatorizados con un total de 1205 pacientes con CPNCP E.III inoperables, comparando la RT-QT concomitante frente a la secuencial, observando que la primera opción disminuía la progresión locorregional en un 6.1% a los 5 años, en comparación con la secuencial. Esto determinó una mejoría en la supervivencia global del 4.5% a los 5 años y, como sugieren los autores de este estudio, la supervivencia podría estar directamente relacionada con el control locorregional. El riesgo de fracaso en el mediastino es relativamente bajo después de la RT-QT a una dosis de aproximadamente 60 Gy con fraccionamiento convencional.

Con respecto a la RT, sabemos tras el RTOG 7301¹⁴⁵ que la dosis recomendada es de 60-66 Gy a 1.8-2 Gy/fracción concomitante con quimioterapia.

Se esperaba realizar una escalada de dosis con el RTOG 0617,¹⁴⁶ un estudio fase III que comparaba 60 Gy frente a 74 Gy con QT y con/sin Cetuximab, pero se observó que la SG fue

peor en el brazo de los 74 Gy, por lo que hoy en día no se recomienda dicha dosis. Se cree que estos resultados pueden deberse al mayor tiempo de tratamiento total (>6 semanas) o a la falta de restricciones cardíacas obligatorias al escalar dosis.

De lo anterior, podemos concluir que lo ideal era realizar RT-QT concomitante con dosis 60-66 Gy y con una QT basada en platino.

En pacientes E.IIIA seleccionados (aquellos con baja carga tumoral y sólo una afectación mediastínica ganglionar afecta N2) se ha considerado la posibilidad de realizar RT-QT previa a la cirugía, con la finalidad de reducir el volumen tumoral intratorácico, lo que se conoce como “downstaging”, y conseguir una mayor tasa de cirugías completas. Sin embargo, y a pesar de las expectativas previas generadas, los estudios prospectivos randomizados^{147, 148, 149} no han demostrado la superioridad de este tratamiento trimodal sobre la RT-QT radical, pero sí un aumento de la morbi-mortalidad.

Por ello y tras la publicación del estudio PACIFIC, se ha considerado una nueva opción terapéutica: el tratamiento RT-QT seguido de Durvalumab (es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado selectivo y de alta afinidad que bloquea la unión del ligando de muerte 1 programado (PD-L1) para evitar su unión a sus receptores de muerte programada 1 (PD-1) y CD80, lo que permitiría que las células T reconocieran y destruyeran las células tumorales.) de mantenimiento en pacientes PDL1>1%. Sabemos que el PD1 (anti-programmed cell death 1, receptor de muerte programada, CD279) es un receptor celular y junto a sus ligandos (PDL1 y PDL2) forman parte del grupo de proteínas que intervienen en el control inmunológico, modulando la acción de los linfocitos T y, de este modo, evitando una situación de inflamación autoinmune crónica. En situaciones fisiológicas, los linfocitos T se activan al reconocer un antígeno de superficie, con la finalidad de eliminarlo y ello hace que se incremente la expresión de PD1, que ocurre 24 horas después. Sin embargo, es necesaria una señal de parada para que no haya un efecto excesivo de los linfocitos, que llevaría a su agotamiento (pérdida de sus funciones). Esa señal se produce cuando PD1 se une a su ligando (PD-L1/PD-L2), que se expresa en las células dendríticas o macrófagos, finalizando la acción del linfocito T. Este mecanismo de desactivación lo utilizan los tumores para escaparse del sistema inmune y seguir su proceso evolutivo.

El PDL1 (programmed cell death-ligand 1) es un marcador del grado de agotamiento de las células T. Se puede ver en las células T, células B, macrófagos, células dendríticas,

endoteliales vasculares, epitelios, etc. El otro miembro (PDL2) se observa en menos localizaciones, preferentemente macrófagos activados y células dendríticas. Esta molécula es expresada por las células tumorales y las inmunes que infiltran la neoformación. Cuando se une al PD1 presente en la superficie de las células T, se produce un efecto inmunosupresor; es decir, la célula T no ataca a la tumoral. Cuando esta unión se rompe o bloquea, por anticuerpos monoclonales, por ejemplo, se produce el efecto destructor de la célula tumoral por acción de la célula T, que sería mayor con el PDL1 que con el PDL2. En este hecho radica una de las opciones de la moderna inmunoterapia. Independientemente de lo anterior, el estudio de esta molécula puede ser de utilidad clínica, pues puede comportarse como un factor pronóstico en numerosos tumores, entre ellos los pulmonares.¹⁵⁰

Así pues, existen tres opciones terapéuticas para los pacientes con CPNCP E.III, y hemos realizado una revisión de los pacientes tratados con ellas en nuestra área.

Tras analizar los resultados de los 3 grupos de pacientes con CPNCP E.III en nuestra Área Sanitaria, vimos que la mediana de SG fue de 22 meses para el grupo de pacientes tratado con RT-QT neoadyuvante a cirugía, sin alcanzarse en los otros dos subgrupos de pacientes tratados con RT-QT radical y con RT-QT-Durvalumab. Las medias de SG fueron mayores en los que recibieron RT-QT neoadyuvante a cirugía (28.6 meses) vs RT-QT-D (24.2 meses) o RT-QT radical (22.3 meses).

La SLP fue mayor en los pacientes que se trataron con RT-QT-Durvalumab (35 meses), comparado con RT-QT-Qx (27 meses) o con RT-QT radical (14 meses).

En cuanto a la mediana de SLP local no fue alcanzada en ninguno de los grupos de pacientes.

La mediana de SLP sistémica fue mayor en los que recibieron RT-QT con Durvalumab de mantenimiento, alcanzando los 36 meses, sin alcanzarse en los de RT-QT neoadyuvante a cirugía y con una mediana de 17 meses para los que se trataron con RT-QT radical.

Al comparar los 2 grupos de pacientes con los tratamientos en los que tenemos mayor seguimiento, obtenemos que a 16 años tanto la SG, como la SLP y la SLP sistémica son mayores en el brazo de RT-QT neoadyuvante a cirugía comparado con el de RT-QT radical.

Podemos deducir de lo anterior, que los mejores resultados se lograron en los pacientes que se trataron con RT-QT neoadyuvante a la cirugía. Sin embargo, varios estudios prospectivos

han demostrado que la RT-QT seguida de cirugía, comparada con RT-QT sola, no ofrece mejoría en SG o CL, aumentando, por el contrario, la morbi-mortalidad.^{151,152,153}

Jeremic y cols publicaron¹⁵⁴ una carta en contra de las guías prácticas de CPNCP de ASCO y ASTRO de 2015, en las que se recomendaba el tratamiento trimodal en pacientes jóvenes, sin pérdida de peso, del sexo femenino y con una única estación N2 afecta; ya que no existía evidencia para esas recomendaciones, y sólo se basaban en el análisis pot-hoc no planeado del INT 0139. Este estudio del INT 0139¹⁴⁹ randomizó 429 pacientes con CPNCP, cT1-3N2 a RT-QT con cirugía o RT-QT con RT consolidación. Eran tumores pulmonares no célula pequeña E. IIIA considerados resecables de entrada. Se les trataba con dos ciclos de QT basada en CDDP-VP16 con RT concomitante alcanzando una dosis de 45 Gy. Luego a unos pacientes se les realizaba cirugía, mientras que a otros se les completaba el tratamiento con RT hasta alcanzar una dosis de 61 Gy. Posteriormente, todos los pacientes recibían dos ciclos de QT adyuvante. El objetivo primario era supervivencia global. Se observó que la supervivencia libre de progresión fue mayor en el brazo del tratamiento trimodal, 12.8 meses vs 10,5 meses, $p=0.017$, mientras que SG fue similar en ambos brazos (23.6 meses y 22.2 meses), al igual que la SG a 5 años (27.2% y 20.3%, $p=0.10$). Sin embargo, un análisis post-hoc (pruebas a posteriori que se efectúan después de ejecutar el Análisis de la Varianza y solamente tienen sentido cuando se detecta un efecto global estadísticamente significativo) sugiere mayor SG para el tratamiento trimodal con lobectomía. La mediana de SG con lobectomía fue de 33.6 meses vs 21.7 meses en RT-QT ($p=0.002$). Pero este análisis no fue preplanificado y era retrospectivo, por lo que estos resultados deben considerarse solo hipótesis y no concluyentes. Los autores constatan que no se demostró ninguna ventaja de realizar la cirugía tras RT-QT, excepto la mejoría en la SLP.

Una revisión sistemática de 2015¹⁵⁵ también trata de aclarar si existe beneficio en el tratamiento multimodal. Primero se centró en el tratamiento neoadyuvante con Qx vs RT como tratamiento definitivo. Se identificaron 4 estudios de RT-QT/QT neoadyuvante a Qx vs RT-QT/QT previo a RT definitiva. Eran estudios publicados entre 1998-2009, con estadios cT1-3N2. No se encontraron diferencias en SLP, con mayor mortalidad en el brazo de la cirugía. Luego realizó una revisión sobre el tratamiento neoadyuvante, RT-QT vs QT previo a Qx. Identificaron 3 estudios con un total de 229 pacientes entre 2009-2012. Los pacientes con RT-

QT tenían un 15% más de RCp ($p=0.004$), sin diferencias en SG ni SLP. Esta revisión sistemática apunta que el tratamiento trimodal no es superior que la RT-QT definitiva y que el añadir RT a la QT de inducción mejora las RCp, sin mejorar SLP, SG ni aumento de morbi-mortalidad.

En el mismo año se publica otro metaanálisis¹⁵⁶ para estudiar si la neoadyuvancia con Qx es mejor en términos de supervivencia que la RT-QT radical. Se analizaron 3 estudios fase III, con un total de 1084 pacientes, sin observarse beneficio en supervivencia sobre la RT-QT definitiva en SG a 2 años ($p= 0.98$) ni a 4 años ($p=0.39$). Sin embargo, en un análisis por subgrupos sí que se objetivó un beneficio en SLP en el grupo de RT-QT neoadyuvante vs QT sola. Por lo tanto, no encontraron beneficio en SG a 2 y 4 años del tratamiento de inducción vs RT-QT definitiva, y la RT en la neoadyuvancia mejoraría SLP en vez de QT sola.

En el año 2017 Jeremic y cols¹⁵⁷ publicaron una revisión de los metaanálisis para intentar responder a la pregunta de si es necesaria la cirugía tras RT-QT, concluyendo que no existe beneficio de realizar Qx tras RT-QT y que no disponemos de factores predictivos antes del tratamiento que nos permitan identificar que pacientes se podrían beneficiar de la Qx, por lo que no se debería usar la Qx tras RT-QT como un tratamiento estándar.

6.1 GRUPO RT-QT RADICAL

Nuestros resultados en los pacientes tratados con RT-QT radical son similares a los descritos en la literatura. Así en estos pacientes obtuvimos una mediana de SG de 22 meses, prácticamente igual a la publicada en el brazo de QT-RT del INT 0139, que era de 22.2 meses, y a otros estudios retrospectivos como el de Darling y cols¹⁵⁸, Van Meerbeeck y col¹⁴⁸ o Couñago y cols,¹⁵⁹ que citan unas medianas de 19 meses, 17.5 meses y 25 meses, respectivamente. La SG a los 5 años, tras nuestro tratamiento radical, fue del 21%, parecida a la descrita en el INT 0139 (20%).

La mediana de SLP obtenida en nuestros pacientes que recibieron RT-QT radical fue de 14 meses, muy similar a lo descrito en la literatura, con valores que oscilan entre 10 meses y 15

meses (10.5 meses en INT 0139, 13 meses en Darling y cols, 11.3 meses en Van Meerbeeck y cols y de 15 meses en Couñago y cols).

En el estudio de Darling y cols¹⁵⁸ se analizaban retrospectivamente 242 pacientes E. IIIAN2 tratados con intención curativa entre 1997-2007, que se randomizaron a RT-QT radical vs RT-QT seguidas de cirugía. Los pacientes con tratamiento trimodal mostraron menor riesgo de recidivas comparado con RT-QT radical ($p < 0.0001$): recidiva local ($p = 0.013$), locorregional ($p = 0.002$) y muerte ($p < 0.0001$), con una mediana de supervivencia de 4.2 años vs 1.7 años. Los autores concluyen que en E. IIIAN2 CPNCP el tratamiento de RT-QT y cirugía reduce la recidiva locorregional y a distancia mejorando la supervivencia. La mortalidad relacionada con el tratamiento no aumentó significativamente comparado con RT-QT sola.

El estudio fase III de la EORTC¹⁴⁸ compara el tratamiento local, cirugía vs RT en pacientes IIIAN2 tras QT de inducción que inicialmente se consideraban irresecables. De los 579 pacientes tratados entre 1994-2002: a) 167 fueron a cirugía (14% toracotomía exploradora, 50% resección radical, el 42% tuvo mejoría en el estadio downstaging, el 5% logró remisión completa patológica, y el 40% recibieron RT postoperatoria por resecciones incompletas); b) 165 fueron a RT (60-62 Gy, con una dosis de 40-46 Gy a mediastino no afecto, con una toxicidad aguda esofágica Gr 3-4 del 4% y pulmonar del 7%, con una neumonitis G5). No se constataron diferencias significativas en la SLP ni en la SG entre cirugía o RT (17.5 meses vs 16.4 meses). En este estudio el brazo de la QT y RT era un tratamiento secuencial en vez de concomitante, y hoy en día sabemos que la concomitancia ha demostrado mejorar la supervivencia. Concluyen los autores que en pacientes seleccionados tras QT de inducción, la cirugía no mejora la SG ni SLP comparado con RT. Por ello y debido a la baja morbi-mortalidad, la RT debería considerarse el tratamiento locorregional de elección.

Otro estudio retrospectivo¹⁵⁹ realizado con la misma finalidad que el nuestro, es un multicéntrico español en el que participaron 15 Hospitales, dentro de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, comparando el tratamiento de inducción y cirugía vs RTQT radical en pacientes E. IIIAN2 potencialmente resecables y diagnosticados entre 2005-2014, cT1-3N2. La dosis de RT fue entre 45-66 Gy concomitante con QT, permitiéndose la QT de inducción. Se incluyeron 247 pacientes con una revisión centralizada de los casos y balanceando los pacientes y características con el “propensity score analysis”. Los objetivos del estudio fueron

ver la SG y la SLP. Los pacientes se distribuyeron en: a) 118 en el brazo de inducción + cirugía y b) 129 en el brazo de RTQT. Al 82% de los pacientes que iban a cirugía se les practicó una lobectomía. La mediana de SG y SLP fue mayor en el brazo de la inducción + cirugía (56 m vs 29 m, $p=0.002$, 46 m vs 15 m, $p<0.001$, respectivamente). Esta ventaja en SG y SLP no se observaba cuando la cirugía era una neumonectomía. Se concluyó que los pacientes con CPNCP potencialmente reseables tuvieron mejor SG y SLP en el brazo de inducción más cirugía, siempre que ésta fuese una lobectomía.

6.2 GRUPO RT-QT NEOADYUVANTE A CIRUGÍA

Los pacientes incluidos en el subgrupo de RT-QT neoadyuvante a cirugía, mostraron una supervivencia global de 47 meses a 16 años, superior a las descritas por otros autores como INT0139,¹⁴⁹ Katakawi y cols¹⁶⁰ o Pless y cols,¹⁶¹ que citan 23, 39 y 37 meses respectivamente, y similar a las obtenidas por Thomas y cols¹⁴⁷ con 43 meses e inferior al referido por el Grupo Español liderado por Couñago¹⁵⁹ que constatan 56 meses.

En el estudio fase III de Thomas y cols¹⁴⁷ con 524 pacientes, menores de 70 años, con PS0-1 tratados entre 1995 y 2003, afectados de CPNCP E. IIIA-B (T1-T3N2, T3 NO-1, T4N1-3 y T1-4N3) de 26 Centros, comparan QT vs RT-QT neoadyuvante. Los pacientes se randomizaron en dos grupos:

Brazo A/ QT (CDDP-VP16) x3 → RT-QT (45Gy hiperfraccionado) → cirugía

Brazo B/ QT (CDDP-VP16) x3 → cirugía

Con una mediana de seguimiento de 70 meses, la SLP en el brazo A fue de 19.6 meses vs 21.3 meses en grupo B y SG de 43.1 meses en grupo A vs 55.6 meses en grupo B, sin constatarse diferencias estadísticamente significativas. En los pacientes con resección completa, la tasa de downstaging fue mayor en el grupo de RT-QT (46% vs 29%, $p=0.02$) y también la de RCp (60% vs 20%, $p<0.0001$). Al 35% de los pacientes que fueron a cirugía se les realizó una neumonectomía, observándose en ellos una mayor mortalidad. Concluyen los autores que en pacientes E.III reseables, la RT-QT preoperatoria es mejor que la QT sola, aumentando la tasa de RCp y downstaging mediastínico, aunque sin diferencias en la supervivencia. Tras el tratamiento de inducción no debería realizarse la neumonectomía.

En el estudio fase III de Katakami y cols¹⁶⁰ se incluyeron, entre los años 2000 y 2005, 60 pacientes que se dividieron en dos grupos: RT-QT (40Gy + Carbo-Taxol) seguido de cirugía vs QT y cirugía. En el brazo de la RT-QT se obtuvo una SLP de 12.4 meses y SG de 39.6 meses, superiores a las del otro grupo: 9.7 meses y 29.9 meses (sin diferencias estadísticamente significativas). El porcentaje de downstaging también fue mayor en el brazo de la RT-QT (40% vs 21%). La SLP con/sin downstaging fue de 55 meses vs 9.4 meses, $p=0.01$, y la SG con/sin downstaging fue de 63.3 meses vs 29.5 meses, $p=0.021$. El añadir RT confirió mejor control local sin mayores efectos adversos. Podemos resaltar que la infraestadificación es muy importante para mejorar la supervivencia libre de progresión y la global.

En el estudio liderado por Pless y cols¹⁶¹ también se trató de esclarecer si la RT mejoraba los resultados de QT de inducción previa a la cirugía. Se incluyeron 232 pacientes de 23 Centros de Suiza, Alemania y Serbia, con pN2, que se randomizaron en dos grupos:

A/ QT neoadyuvante x3 → RT (44Gy/2Gy)→cirugía: 117 pacientes

B/ QT neoadyuvante→cirugía: 115 pacientes

La SLP fue de 12.8 meses para el brazo de RT vs 11.6 meses en el de QT sola ($p=0.67$), y la mediana de la SG fue de 37.1 vs 26.2 meses (sin diferencias significativas) para RT-QT vs solo QT. Los autores concluyeron que el añadir RT no aportaba beneficio, pero este estudio tiene varias limitaciones. La primera es una dosis de RT insuficiente, aunque son dosis parecidas a las utilizadas en otros estudios y además la RT era administrada de forma secuencial a la QT, para evitar toxicidades y retrasos en la cirugía; y como ya mencionamos previamente, la RT-QT concomitante es superior a la secuencial.⁸⁰

La SLP obtenida en los pacientes tratados con RT-QT a altas dosis y rescate quirúrgico fue de 27 meses, muy superior a la publicada en la literatura, que se encuentra entre los 9 y los 12 meses, excepto en el trabajo de Couñago y cols que llegaba a alcanzar los 46 meses.

Debemos resaltar que el tipo de cirugía también afecta a los resultados en términos de SG, siendo más pobres si se realiza una neumonectomía, al igual que lo descrito en el estudio del INT 0139 y de Thomas y cols. Nuestra tasa de infraestadificación obtenida tras tratamiento RT-QT neoadyuvante fue del 62.8%, superior a lo publicado por Thomas y cols (46%) y Katakami

y cols (40%). La tasa de RCp fue del 37.2%, inferior a la publicada por Thomas y cols (60%), pero mayor que la de otros estudios (INT 0139 17.7%).

La importancia del “aclaramiento” mediastínico cobra interés al ver que los resultados mejoraban al añadir RT. Este hecho se apoya en varias revisiones publicadas. Así, el estudio fase II de la RTOG 02-29¹⁶² evalúa el aclaramiento mediastínico tras RT-QT. Reclutaron 57 pacientes E.III con N2-3 entre 2004-2006, que recibieron QT (Carbo-paclitaxel semanal) con RT concomitante (50.4 Gy a mediastino y 60.2 Gy a tumor). El 63% de los pacientes alcanzaron un aclaramiento mediastínico, con un 8% de RCp. La cirugía podía ser lobectomía o neumonectomía con linfadenectomía. Con una mediana de seguimiento de 24.4 meses, la supervivencia global fue de 26.6 meses (18.5 meses vs no alcanzada) y la SG a los 2 años del 54% (95% CI 40%-66%). La mediana de SLP fue de 12.9 meses (95% CI 8-18.8) y la tasa de SLP a 2 años fue del 33% (95% CI 21%-45%). Los pacientes con aclaramiento mediastínico mostraron mejor SG comparado con aquellos que tuvieron enfermedad residual. Así, la tasa de SG a 2 años fue del 75% para los pacientes con aclaramiento mediastínico, 52% para los que tenían enfermedad residual y 23% para los que no fueron a cirugía (p=0.002). La misma diferencia significativa se objetivó en cuanto a SLP a 2 años, siendo de un 56%, 36% y 8%, respectivamente.

En un estudio retrospectivo, Steger y cols^{163,164} analizaron los resultados tras tratamiento trimodal en pacientes pN2/3 persistente tras RT-QT neoadyuvante. Incluyeron 167 sujetos tratados con RT-QT y cirugía. La persistencia de afectación mediastínica tras tratamiento neoadyuvante fue un indicador negativo de supervivencia. La mediana de supervivencia para los pacientes que obtuvieron un resultado anatomopatológico ypN2-3 fue de 21 meses y para los ypN0-1 fue de 32 meses (p<0.001); la mediana de SLP fue de 36 meses para ypN2-3 y de 95 meses para ypN0-1 (p=0.008). Consideran que se requiere una re-estadificación previa a la cirugía y no realizarla en casos de N2 persistente por su bajo beneficio en supervivencia y alta morbi-mortalidad.^{165,166}

En el estudio retrospectivo de Couñago y cols¹⁶⁷ en el que participamos, se evaluaron los factores pronósticos asociados a la supervivencia en los pacientes sometidos a un tratamiento de inducción seguido de cirugía. Procedentes de 14 centros españoles, se analizaron 118

pacientes con cT1-3N2 que recibieron inducción y cirugía entre 2005-2014. El 52.5% de los mismos recibieron RT-QT preoperatoria y el 47.5% QT sola. En el 74.5% de los casos se realizó lobectomía, en el 17.8% neumonectomía y en el 7.6% bilobectomía. Con una mediana de seguimiento de 42.5 meses, la SG y la SLP a los 5 años fueron del 51.1% y 49.4%, respectivamente. Las variables que se asociaron con una peor SG y SLP fueron: neumonectomía (vs lobectomía), mayor T patológico (pT3 vs pT2-0) y la persistencia de pN2 (en vez de pN0-1) en la pieza quirúrgica. En nuestra experiencia también se constata la importancia de conseguir una RCp, obteniendo una mediana de 95 meses para los pacientes que la tenía vs 66.5 meses para aquellos que no la alcanzaban, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.04$). La tasa de RCp está directamente relacionada con el tratamiento radioterápico y con las altas dosis recibidas.

En un estudio retrospectivo¹⁶⁸ con 104 pacientes, realizado entre 1998 y 2004, y publicado en el año 2005, se analizó la eficacia y seguridad de la cirugía tras altas (>60 Gy) /bajas (<60 Gy) dosis de RT, comprobando que el porcentaje de RCp era superior con altas dosis (28% vs 10%; $p=0,04$), sin asociarse a una mayor morbi-mortalidad. Destacan que la neumonectomía fue un factor de riesgo de morbilidad. Consideran que las altas dosis consiguen mayor tasa de RCp sin aumentar la morbi-mortalidad de la Qx.

Diez años más tarde¹⁶⁹ se realizó otro estudio con similar objetivo, comprobando que las tasas de RCp fueron mayores en el grupo que recibió altas dosis (>60 Gy) que las que recibió menores (<54 Gy), existiendo diferencias estadísticamente significativas (50% vs 15%; $p=0.016$); asimismo, aquel grupo mostró un mayor porcentaje de aclaramiento mediastínico, pero sin diferencias significativas (75% vs 42%; $p=0.25$); tampoco las hubo con la SLP y SG.

Las dosis de RT fueron analizadas por Sher y cols¹⁷⁰ en términos de supervivencia y toxicidad. Incluyeron los pacientes registrados en el National Cancer Database entre 1998-2005 y los dividieron en función de tres franjas de dosis: hasta 45 Gy, entre 45 y 54 Gy y entre 54-74 Gy. Los resultados fueron mejores en lograr una respuesta ganglionar en el brazo de altas dosis (25.5%, 31.8% y 37.5%, $p=0.0038$), pero los pacientes con dosis de 45-54 Gy tenían menor estancia hospitalaria y mayor SG (31.8m, 38.3m y 29m, $p=0.0089$).

Vyfhuis y cols¹⁷¹ analizaron, en 355 pacientes incluidos entre los años 2000 y 2013, el impacto clínico de la RCp tras altas dosis de RT. Obtuvieron un aclaramiento mediastínico en el 74% de los casos y RCp en el 48%. El aclaramiento mediastínico mejoró la SG (61 m vs 29 m, $p=0.04$) y SLP de forma significativa (38 m vs 18 m, $p=0.02$), pero la RCp no impactó positivamente en la SG ($p=0.918$) ni en la SLP ($p=0.474$).

En relación con la opción quirúrgica tras tratamiento con RT y/o QT, destacamos el estudio de Montemuño y cols,¹⁷² que compararon altas dosis de RT-QT neoadyuvante vs QT neoadyuvante en pacientes IIIAN2 potencialmente resecables y recogidos en varios centros de España, en el que participamos. Analizamos de forma retrospectiva 99 pacientes con T1-3N2 con tratamiento neoadyuvante con RT-QT (dosis 66 Gy con QT basada en platino) seguido de Qx entre 2005-2014. Con una mediana de seguimiento de 41 meses obtuvieron los siguientes resultados: en los 47 pacientes que recibieron RT-QT vs los 52 que recibieron QT, se constataron mayores porcentajes de infraestadificación mediastínica (89.4 vs 46.7%; $p<0.001$), mayores tasas de RCp (57.5% vs 7.7%; $p<0.001$) y menores recidivas locorregionales (8.5% vs 13.5%; $p=0.047$), sin diferencias en la supervivencia (61 vs 56 meses; $p=0.8$). Tampoco obtuvieron diferencias en las opciones quirúrgicas entre ambos grupos: lobectomía (87.2% vs 82.7%) y neumonectomía (12.8% vs 17.3%). No se encontraron diferencias en toxicidades \geq G3. El estadio pT avanzado se asoció con peor SG ($p<0.001$) y la persistencia de pN2 se asoció con peor SLP ($p=0.002$). Por lo tanto, la RT-QT consigue mayor downstaging mediastínico y mayor tasa de RCp, con mejor control locorregional, sin impactar en supervivencia.

6.3 GRUPO RT-QT-DURVALUMAB

A la controversia de si es mejor el tratamiento RT-QT radical o neoadyuvante a cirugía, se suma otra posibilidad de tratamiento: el realizar inmunoterapia de mantenimiento en aquellos pacientes con una expresión inmunohistoquímica de PDL1 $>1\%$. La evidencia preclínica sugiere que la RT y la QT podrían regular la expresión de PDL1 en células tumorales¹⁷³ y se considera posible que el bloqueo de PDL1 puede ayudar a restaurar la respuesta inmunitaria tras RT-QT.

El PACIFIC es un estudio randomizado fase III, que evaluó el uso de Durvalumab (anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana que bloquea a PD-L1 en las células) en pacientes E.III irresecables, que no tenían progresión tras realizar RT-QT.¹⁷⁴ Recibían uno o dos ciclos de QT basada en platino concomitante con la RT y que completaban la RT entre 1-42 días de la randomización, 2:1 (2 pacientes a Durvalumab de mantenimiento vs 1 a placebo) a Durvalumab 10mg/kg o placebo, cada 2 semanas durante 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se estratificaron por edad (< o > 65 años), sexo, historia de fumador, pero no por el estado de PDL1. Los objetivos primarios fueron la SG y la SLP, mientras que los secundarios fueron precisar la tasa de respuesta, duración de la misma, tiempo a muerte o metástasis a distancia. Entre mayo del 2014 a abril del 2016, se reclutaron 709 pacientes: 473 pacientes recibieron al menos una dosis de Durvalumab y 236 placebo. La SG a los 12 meses fue del 83.1% en el brazo de Durvalumab vs 75.3% en brazo placebo. A los 24 meses la SG fue del 66.3% en brazo Durvalumab vs 55.6% en el brazo placebo, existiendo diferencias estadísticamente significativas (p=0.005). Este beneficio en la SG se observó en todos los grupos pre-especificados. Se demostró que el Durvalumab prolongaba de manera significativa la SLP comparado con el placebo, con una mediana de 16.8 meses vs 5.6 meses (p<0.001).¹⁷² El tiempo a muerte o desarrollo de metástasis fue mayor en el brazo de Durvalumab: 28.2 meses vs 16.2 meses (HR: 0.53). La aparición de nuevas lesiones (22.5% vs 33.8%) y la incidencia de metástasis en el sistema nervioso central también fueron menores en el brazo de Durvalumab comparado con el placebo (6.3% vs 11.8%). La toxicidad (G3-4) fue similar en ambos grupos (30.5% vs 26.1%). Los efectos adversos más frecuentes en el brazo del Durvalumab fueron 4.8% neumonitis, 1.1% neumonía, con un 29.1% de efectos adversos serios y un 4.4% de muerte por efectos adversos vs 2.6% neumonitis, 1.3% neumonía, 23.1% de efectos adversos serios y 6.4% de muerte por efectos adversos en el brazo del placebo.

En base a estos resultados, Durvalumab fue aprobado para el tratamiento de E.III irresecables sometidos a RT-QT. Sin embargo, en Europa, basado en los análisis post hoc publicado en la EMA,¹⁷⁵ los pacientes tienen que tener una expresión de PDL1 \geq 1%. Si bien el estudio PACIFIC no fue diseñado para evaluar el Durvalumab en base a la expresión de PDL1, los resultados del análisis post hoc apoyan su beneficio en la SLP y la SG en todos los subgrupos, excepto en aquellos con PDL1<1%.¹⁷⁶ En la actualidad se están llevando a cabo

estudios prospectivos para evaluar los resultados de la inmunoterapia en pacientes con diferentes grados de expresión de PDL1, como el PACIFIC-5.¹⁷⁷

En nuestro estudio la SG a 1 año en los pacientes sometidos RT-QT-Durvalumab fue similar a la del estudio PACIFIC (89.4% vs 83.1%), mientras que a los 2 años fue superior (80% vs 66.3%). La mediana de SLP fue de 35 meses, superior a la del PACIFIC, que fue de 16.8 meses. La toxicidad que obtuvimos tampoco fue mayor que lo publicado en el estudio (2.1% neumonitis en nuestro grupo vs 4.8% en PACIFIC).

Tras realizar esta revisión de los pacientes con CPNCP E.III tratados con tres modalidades terapéuticas podemos afirmar que las nuevas técnicas diagnósticas con el uso del PET-TC y la confirmación de las áreas mediastínicas afectas con el EBUS, así como las mejoras en las técnicas quirúrgicas y de Radioterapia han ayudado a mejorar considerablemente los resultados y la calidad de vida de los pacientes. Según la evidencia publicada, los E.III deberían tratarse con RT-QT radical. La opción de rescate quirúrgico podría tenerse en consideración para pacientes seleccionados, pero los estudios no obtienen mejores resultados, pudiendo aportar mayor morbi-mortalidad. En el caso de valorar un tratamiento neoadyuvante previo a cirugía, la opción de RT-QT es superior que la QT sola en términos de downstaging y respuestas completas patológicas, lo que puede mejorar los resultados. Este hecho está directamente relacionado con la dosis de RT administrada. En pacientes con PDL1 >1% el tratamiento de elección es RT-QT con Durvalumab de mantenimiento.

Debemos tener en cuenta que nuestra revisión es un análisis de pacientes ya tratados, los cuales tenían distintas características, siendo éstas más favorables en el brazo de la cirugía, comparados con los que no iban a rescate, donde había más pacientes E.IIIB-IIIC, con afectación multiestación, peores pruebas de función respiratoria y más comorbilidades, a pesar de lo que obtenemos resultados muy similares en cuanto a CL y mejores cifras en SLP sistémica con la RT-QT y Durvalumab.

Todo esto, unido a la evidencia científica disponible publicada, debe hacernos pensar que la opción de la RT-QT con inmunoterapia podría ser la más adecuada para los pacientes E.III, teniendo en cuenta los datos similares en pacientes con enfermedad más avanzada, además de mantener una mejor calidad de vida al no pasar por una cirugía con sus posibles complicaciones y la recuperación posterior que ello implica.

El empleo de RT a altas dosis es eficaz y segura, ya que no muestra mayor toxicidad y el obtener una Rcp impacta en SG, hecho asociado a este tratamiento.

La opción terapéutica más adecuada va ligada a las características del paciente, aunque los resultados deben considerarse con cautela por ser un estudio observacional de pacientes ya tratados, por el periodo de seguimiento, nuestros datos sugieren que el tratamiento con RT-QT y Durvalumab tiene un alto CL y sistémico, con excelente tolerancia.

PUNTOS FUERTES/ DÉBILES:

Hemos analizado en este trabajo tres tipos de pacientes que recibieron distintas opciones terapéuticas diagnosticados de carcinomas pulmonares no microcíticos E.III. Ha girado en torno a las tres posibles terapias con las que contamos en la actualidad: radioterapia, quimioterapia y cirugía, a las que se ha unido últimamente la inmunoterapia, buscando nuevas pautas cada vez más efectivas. Hemos de destacar de nuestro estudio ciertos aspectos que pueden incidir en los resultados obtenidos. Así,

PUNTOS DÉBILES:

- Es un estudio observacional, de pacientes ya tratados.
- Son pacientes con distinta procedencia, características y estadios, aunque todos eran E.III, por lo que la comparación entre los tres subgrupos está limitada, dada la heterogeneidad de dicha patología. Ello influyó en el número de pacientes incluidos en cada subgrupo.

PUNTOS FUERTES:

- Colaboración entre distintos Hospitales de Galicia, lo que nos facilitó tener una muestra adecuada para el estudio.
- El incluir pacientes sometidos a inmunoterapia, como nueva opción terapéutica.

7. CONCLUSIONES

Los resultados anteriores nos inducen a las siguientes conclusiones:

1. **La Supervivencia Global** en los dos grupos de pacientes con seguimiento a 16 años fue mayor en el brazo de RTQT neoadyuvante a Qx vs RT-QT radical, hecho que puede ser consecuencia de las características de los pacientes, ya que son más jóvenes y con menor carga de enfermedad torácica. El tipo de cirugía realizada y obtener una respuesta completa patológica fueron los factores que influyeron significativamente en la misma.
2. **La Supervivencia Libre de Progresión** en los dos grupos de pacientes con seguimiento a 16 años fue mayor en los pacientes que recibieron RT-QT neoadyuvante a Qx que en el grupo de RT-QT radical (mediana 43 vs 17 meses), existiendo diferencias estadísticamente significativas. En el análisis multivariante, la Supervivencia Libre de Progresión estuvo condicionada a alcanzar una respuesta completa patológica en la cirugía. (HR: 3,15; p:0,0487)
3. Los datos que hemos obtenido en este trabajo en los 3 grupos de pacientes tratados con distintas opciones terapéuticas, en cuanto a Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Progresión, Supervivencia Libre de Progresión local, sistémica y toxicidad son similares a los publicados en la literatura.
4. La edad y el estadio fueron características diferentes significativamente en los grupos, siendo más favorables en el brazo de la RT-QT neoadyuvante a cirugía.
5. El Control Local es muy similar entre los pacientes tratados con RT-QT-Qx y RT-QT-Duravalumab, mientras que la Supervivencia Libre de Progresión sistémica es mayor en los pacientes que recibieron la inmunoterapia.
6. Las toxicidades fueron similares en los 3 grupos de pacientes, excepto a nivel hematológico G3-4 que fue mayor en los tratados con Durvalumab, posiblemente relacionado con el tipo de QT administrada, sin observarse grandes diferencias en toxicidad pulmonar.
7. Los pacientes a los que se le administró RT-QT-Duravalumab, presentaron, en relación a los otros dos grupos, una mejor Supervivencia Libre de Progresión y

menor número recidivas locales y a distancia, con una toxicidad grave similar, excepto en la neutropenia grado 3 y 4. Aunque los resultados deben considerarse provisionales por el período de seguimiento, nuestros datos sugieren su posible utilización como arma terapéutica en la clínica diaria.

8. REFERENCIAS

1. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:1-19. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_1.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*; 2015. DOI: [https:// doi.org/10.3322/caac.21262](https://doi.org/10.3322/caac.21262).
4. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *Plos One*. 2015;10(3):e0121323. Published 2015 Mar 30. doi:10.1371/journal.pone.0121323
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29. doi:10.3322/caac.21208
6. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54(2): 78–93. DOI: [https:// doi.org/10.3322/canjclin.54.2.78](https://doi.org/10.3322/canjclin.54.2.78)
7. Van der Heyden JH, Schaap MM, Kunst AE, et al. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. *Lung Cancer*. 2009;63(3):322-330. doi:10.1016/j.lungcan.2008.06.006
8. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
9. Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120:868-874.

10. Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, et al. Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). *J Med Screen.* 2011;18(3):109-111. doi:10.1258/jms.2011.011055
11. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-285. doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221
12. Youlden D, Cramb S and Baade P. The international epidemiology of lung cancer: Geographic distribution and secular trends. *Journal of Thoracic Oncology.* 2008; 3(8): 819–831. DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818020eb>
13. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer.* 2014;84(1):13-22. doi:10.1016/j.lungcan.2014.01.009
14. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):669-692. doi:10.1016/j.ccm.2011.08.005.
15. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(1):78-98. doi:10.6004/jnccn.2013.0011.
16. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):8. Published 2019 Jan 22. doi:10.5334/aogh.2419
17. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J.* 1950;2(4682):739-748. doi:10.1136/bmj.2.4682.739
18. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking; a preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1950;143(4):336-338. doi:10.1001/jama.1950.02910390008002.
19. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 1994;309(6959):901-911. doi:10.1136/bmj.309.6959.901
20. McLaughlin J, Hrubec Z, Blot W, et al. Smoking and cancer mortality among U.S. veterans: A 26-year follow-up. *IJC,* 1995. doi.org/10.1002/ijc.2910600210
21. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(14):1194-1210. doi:10.1093/jnci/91.14.1194

22. Boffetta P, Pershagen G, Jöckel K-H, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91(8): 697–701. DOI: [https:// doi.org/10.1093/jnci/91.8.697](https://doi.org/10.1093/jnci/91.8.697)
23. Johnson B. Second lung cancers in patients After Treatment for an Initial Lung Cancer. *JNCI*, 1998.doi.org/10.1093/jnci/90.18.1335
24. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377(9760):139-146. doi:10.1016/S0140-6736(10)61388-8
25. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. In: U.S. Department of Health and Human Services, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Rockville, MD; 2006.
26. US Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. In: Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2010; Atlanta, GA.
27. Kim CH, Lee YC, Hung RJ, et al. Secondhand Tobacco Smoke Exposure and Lung Adenocarcinoma In Situ/Minimally Invasive Adenocarcinoma (AIS/MIA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(12):1902-1906. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0436
28. Abrams DB. Promise and peril of e-cigarettes: can disruptive technology make cigarettes obsolete?. *JAMA*. 2014;311(2):135-136. doi:10.1001/jama.2013.285347
29. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among U.S. adolescents: a cross-sectional study [published correction appears in *JAMA Pediatr*. 2014 Jul;168(7):684]. *JAMA Pediatr*. 2014;168(7):610-617. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.5488
30. Kmietowicz Z. Use of e-cigarettes in UK has tripled in two years, finds survey. *BMJ*. 2014;348: g2987. Published 2014 Apr 28. doi:10.1136/bmj. g2987
31. Park SJ, Walser TC, Perdomo C, et al. Abstract B16: The effect of e-cigarette exposure on airway epithelial cell gene expression and transformation. *Clinical Cancer Research*.

- 2014; 20(2 Supplement): B16. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.14AACRIASLC-B16>
32. Hosgood HD 3rd, Wei H, Sapkota A, et al. Household coal use and lung cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies, with an emphasis on geographic variation. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):719-728. doi:10.1093/ije/dyq259
 33. Kurmi OP, Arya PH, Lam KB, Sorahan T, Ayres JG. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1228-1237. doi:10.1183/09031936.00099511
 34. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, et al. Variety in fruit and vegetable consumption and the risk of lung cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2278-2286. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0489
 35. Mahabir S, Forman MR, Dong YQ, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons Diet and Health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1976-1983. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0067
 36. Cheng TY, Lacroix AZ, Beresford SA, et al. Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):1002-1011. doi:10.3945/ajcn.112.055905), (Yang WS, Va P, Wong MY, Zhang HL, Xiang YB. Soy intake is associated with lower lung cancer risk: results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1575-1583. doi:10.3945/ajcn.111.020966
 37. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(7):378-388. doi:10.1016/j.arbres.2016.02.016
 38. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):380-386. doi:10.1183/09031936.00144208
 39. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*.

- 2012;176(7):573-585. doi:10.1093/aje/kws151) , (Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):285-290. doi:10.1164/rccm.200612-1792OC
40. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(3):e17479. Published 2011 Mar 31. doi:10.1371/journal.pone.0017479
41. Nelson HH, Kelsey KT. The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene.* 2002;21(48):7284-7288. doi:10.1038/sj.onc.1205804
42. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Cogliano V, Straif K. Lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010;118(3):303-312. doi:10.1289/ehp.0901402) (De Matteis S, Consonni D, Lubin JH, et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population [published correction appears in *Int J Epidemiol.* 2013 Dec;42(6):1902]. *Int J Epidemiol.* 2012;41(3):711-721. doi:10.1093/ije/dys042
43. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013;14(9):813-822. doi:10.1016/S1470-2045(13)70279-1
44. Hystad P, Demers PA, Johnson KC, Carpiano RM, Brauer M. Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology.* 2013;24(5):762-772. doi:10.1097/EDE.0b013e3182949ae7
45. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, et al. Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic. *Environ Health Perspect.* 2011;119(6):860-865. doi:10.1289/ehp.1002353
46. Carey IM, Atkinson RW, Kent AJ, van Staa T, Cook DG, Anderson HR. Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1226-1233. doi:10.1164/rccm.201210-1758OC
47. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur S, Thun MJ. Radon and lung cancer in the American Cancer Society cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(3):438-448. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1153

48. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(6):951-958. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0146-T
49. Carcinogénesis pulmonar P. Iniesta Serrano Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. *Revista de Patología Respiratoria* vol. 10 nº 1 - enero-marzo2007.
50. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* 2005;93(7):825-833. doi:10.1038/sj.bjc.6602769
51. Athey VL, Suckling RJ, Tod AM, Walters SJ, Rogers TK. Early diagnosis of lung cancer: evaluation of a community-based social marketing intervention. *Thorax.* 2012;67(5):412-417. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200714
52. Niksic M, Rachet B, Duffy SW, Quaresma M, Møller H, Forbes LJ. Is cancer survival associated with cancer symptom awareness and barriers to seeking medical help in England? An ecological study. *Br J Cancer.* 2016;115(7):876-886. doi:10.1038/bjc.2016.246
53. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123(1 suppl):97S–104S
54. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer.* 2015;112 Suppl 1(Suppl 1):S6-S13. Published 2015 Mar 31. doi:10.1038/bjc.2015.30
55. Efthymiou C, Spyrtatos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):351-358. doi:10.1007/s42000-018-0046-0)
56. Berardi R, Grilli G, Romagnoli E, et al. Le sindromi paraneoplastiche: revisione critica della letteratura [Paraneoplastic syndromes: a review]. *Clin Ter.* 2005;156(6):281-288
57. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8661. Published 2021 Aug 12. doi:10.3390/ijms22168661
58. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39-51.

59. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD001991. Published 2013 Jun 21. doi:10.1002/14651858.CD001991.pub3
60. Ye J, Liu H, Xu ZL, Zheng L, Liu RY. Identification of a multidimensional transcriptome prognostic signature for lung adenocarcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(9):e22990. doi:10.1002/jcla.22990
61. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):911-920. doi:10.1200/JCO.2002.20.4.911
62. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer.* 2008;98(10):1602-1607. doi:10.1038/sj.bjc.6604351
63. Martí-Climent, J., Peñuelas, I., Calvo, R., Giménez, M., Gámez, C., Richter, J.A. Utilización de un ciclotrón para la producción de radionucleidos emisores de positrones. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18(4):261-7
64. Peñuelas Sánchez, I. Radiofármacos PET. *Sociedad Española de Medicina Nuclear: Rev. Esp. Med. Nuclear*, 2001;20:477-498
65. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):221-48. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00132
66. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. *Curr Radiopharm.* 2020;13(3):195-203. doi:10.2174/1874471013666191223153755
67. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):960-968. doi:10.1016/S2213-2600(16)30317-4
68. Rossi G, Petrone MC, Arcidiacono PG. A narrative review of the role of endoscopic ultrasound (EUS) in lung cancer staging. *Mediastinum.* 2021;5:1. Published 2021 Mar 25. doi:10.21037/med-20-51
69. Yao X, Gomes MM, Tsao MS, Allen CJ, Geddie W, Sekhon H. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol.* 2012;19(1):e16-e27. doi:10.3747/co.19.871

70. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:531-542. doi:10.1200/EDBK_237863
71. Łazar-Poniatowska M, Bandura A, Dziadziuszko R, Jassem J. Concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: recent progress and future perspectives (a narrative review). *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(4):2018-2031. doi:10.21037/tlcr-20-704
72. Schoenmaekers J, Hofman P, Bootsma G, et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small-cell lung cancer, magnetic resonance imaging or computed tomography? A prospective study. *Eur J Cancer*. 2019;115:88-96. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.017
73. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 39-51.
74. Hoyos N, Montoro FJ, García J et al. Cáncer de pulmón: ¿qué hay de nuevo? *Rev Patol Respir*. 2017; 20(2): 47-59
75. Falkson CB, Vella ET, Yu E, et al. Radiotherapy with curative intent in patients with earlystage, medically inoperable, non-small cell lung cancer: A systematic review. *Clin Lung Cancer*. 2017; 18: 105-21.
76. Soldà F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol*. 2013;109(1):1-7. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.006
77. Chang J., Senan S., Marinus A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015 June; 16(6): 630–637. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
78. Andre F, Grunenwald D, Pignon J.P. et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2981-2989.

79. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ Jr. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg.* 1983;198(3):386-397. doi:10.1097/00000658-198309000-00015
80. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
81. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-962. doi:10.1200/JCO.2015.64.8824
82. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(4):777-783. doi:10.1093/annonc/mdx009
83. Vokes EE, Herndon JE 2nd, 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(13):1698-1704. doi:10.1200/JCO.2006.07.3569
84. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol.* 2013;8(9):1181-1189. doi:10.1097/JTO.0b013e3182988348
85. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
86. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2017;8(1):1-20. doi:10.5306/wjco.v8.i1.1
87. 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.

88. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al: On behalf of the Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group: Concomitant radiochemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17:473-483, 2006
89. Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1980; 45(11):2744-2753. doi:10.1002/1097-0142(19800601)45:11<2744::aid-cnrcr2820451108>3.0.co;2-u
90. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187-199. doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0
91. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(22):2788-2797. doi:10.1200/JCO.2012.41.6677
92. Liu L, Yang Y, Guo Q, et al. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):17. Published 2020 Jan 17. doi:10.1186/s13014-020-1463-1
93. De Ruysscher, Botterweck A, Dirx M, et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):98-102. doi: 10.1093/annonc/mdn559. Epub 2008 Aug 20. PMID: 18718891.
94. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):671-8. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70139-0. Epub 2012 May 22. PMID: 22622008.

95. Langer CJ, Hsu C, Curran W. et al. Elderly patients (pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC) benefit from combined modality therapy: secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:abstr 1193.)
96. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3201-3206. doi:10.1200/JCO.2003.12.019
97. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol.* 2010;21(4):692-706. doi:10.1093/annonc/mdp360
98. Yang P, Chevillat AL, Wampfler JA, et al. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):64-70. doi:10.1097/JTO.0b013e3182397b3e
99. van der Weijst L, Surmont V, Schrauwen W, et al. Systematic literature review of health-related quality of life in locally-advanced non-small cell lung cancer: Has it yet become state-of-the-art? [published correction appears in *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Dec;120:234-236]. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;119:40-49. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.09.014
100. Damm K, Roeske N, Jacob C. Health-related quality of life questionnaires in lung cancer trials: a systematic literature review. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):15. Published 2013 May 16. doi:10.1186/2191-1991-3-15
101. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023-1028. Published 2016 Feb 29. doi:10.2147/OTT.S100685
102. West C, Azria D, Chang-Claude J, et al. The REQUITE project: validating predictive models and biomarkers of radiotherapy toxicity to reduce side-effects and improve quality of life in cancer survivors. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(12):739-742. doi:10.1016/j.clon.2014.09.008
103. Van der Weijst L, Azria D, Berkovic P, et al. The correlation between pre-treatment symptoms, acute and late toxicity and patient-reported health-related quality of life in non-small cell lung cancer patients: Results of the REQUITE study [published online

- ahead of print, 2022 Oct 3]. *Radiother Oncol.* 2022;176:127-137. doi:10.1016/j.radonc.2022.09.020
104. F. Couñago, J. Luna, L. Guerrero et al. Management of oligometastatic non-small cell lung cancer patients: Current controversies and future directions. *World J Clin Oncol* 2019, October 24; 10(10): 0-0. DOI: 10.5306/wjco.v10.i10.0000 ISSN 2218-4333.
105. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines v.2.2021. Limited brain metastases. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
106. Aoyama H, Tago M, Shirato H; et al. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015 Jul;1(4):457-64. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1145. PMID: 26181254
107. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19801201.
108. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655. Epub 2010 Nov 1. PMID: 21041710; PMCID: PMC3058272.
109. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 1;38(10):1019-1029. doi: 10.1200/JCO.19.02767. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32058845; PMCID: PMC7106984
110. Li et al, Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial IJROBP ; ORAL SCIENTIFIC SESSION| VOLUME 108, ISSUE 3, SUPPLEMENT , S21-S22, NOVEMBER 01, 2020
111. Gagliardi F, De Domenico P, Snider S, et al. Role of stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis in the era of immunotherapy: A systematic review on current

- evidences and predicting factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Sep;165:103431. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103431. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34324961.
112. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;35(10):1070-1077. doi: 10.1200/JCO.2016.69.7144. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28113019
113. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1558-1565. doi:10.1200/JCO.19.00201
114. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5
115. Stephen Lutz, Edward Chow, Peter Hoskin. *Radiation Oncology in Palliative Cancer Care*. ISBN: 9781118484159. Online ISBN: 9781118607152. DOI:10.1002/9781118607152. 2013.
116. Sze WM, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2002(2):CD004721. doi: 10.1002/14651858.CD004721. PMID: 15106258; PMCID: PMC6599833.
117. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 1;55(3):594-605. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04147-0. PMID: 12573746.
118. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1423-36. doi: 10.1200/JCO.2006.09.5281. PMID: 17416863.
119. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Mar;24(2):112-24. doi: 10.1016/j.clon.2011.11.004. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22130630.

120. Wan JF, Bezjak A. Superior vena cava syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 Jun;24(3):501-13. doi: 10.1016/j.hoc.2010.03.003. PMID: 20488350.
121. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3358-65. doi: 10.1200/JCO.2005.08.193. Epub 2005 Feb 28. PMID: 15738534.
122. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):174-9. doi: 10.1016/j.radonc.2009.05.012. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19520448.
123. Ma JT, Zheng JH, Han CB, et al. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci.* 2014 Aug;105(8):1015-22. doi: 10.1111/cas.12466. PMID: 24974909; PMCID: PMC4317848.
124. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer.* 2020 Apr 1;126(7):1390-1406. doi: 10.1002/cncr.32714. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31971613.
125. Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med.* 2021;27(8):1345-1356. doi:10.1038/s41591-021-01450-2
126. Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M, Cortinovis D, Cappuzzo F, Mok T. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer.* 2011;71(3):249-257. doi:10.1016/j.lungcan.2010.12.008
127. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662,
128. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1056-1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478
129. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with

- advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-3551. doi:10.1200/JCO.2007.15.0375
130. Gadgeel, S. et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 38, 1505–1517 (2020), Paz-Ares, L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 2040–2051 (2018)
131. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative care in lung cancer. *Surg Clin North Am.* 2011;91(2):403-ix. doi:10.1016/j.suc.2010.12.003)
132. Choi NC, Carey RW, Daly W, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:712-22.
133. Caglar HB, Baldini EH, Othus M, et al. Outcomes of patients with stage III nonsmall cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation with and without surgery. *Cancer* 2009; 115:4156-66.
134. Eberhardt WE, Gauler TC, Lepechoux C, et al. 10-Year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer* 2013; 82:83-9.
135. Thomas MS, Ruebe C, Semik M, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1185-93.
136. Uy KL, Darling G, Xu W, et al. Improved results of induction chemoradiation before surgical intervention for selected patients with stage IIIA-N2 nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:188-93.
137. Meacci E, Cesario A, Cusumano G, et al. Surgery for patients with persistent pathological N2 IIIA stage in non-small-cell lung cancer after induction radiochemotherapy: the microscopic seed of doubt. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40:656-63.

138. Kim AW, Liptay MJ, Bonomi P, et al. Neoadjuvant chemoradiation for clinically advanced non-small cell lung cancer: an analysis of 233 patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:233-43.
139. Shumway D, Corbin K, Salgia R, et al. Pathologic response rates following definitive dose image-guided chemoradiotherapy and resection for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 74:446-50.
140. Steger V, Spengler W, Hetzel J, et al. Pneumonectomy: calculable or non-tolerable risk factor in trimodal therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:880-5.
141. Toyooka S, Kiura K, Shien K, et al. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15:954-60.
142. Liang HY, Zhou H, Li XL, Yin ZH, Guan P, Zhou BS. Chemo-radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer: concurrent or sequential? It's no longer the question: a systematic review. *Int J Cancer*. 2010;127(3):718-728. doi:10.1002/ijc.25087
143. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD002140. Published 2010 Jun 16. doi:10.1002/14651858.CD002140.pub3
144. Roach M., Bradley J., Robinson C. Optimizing radiation dose and fractionation for the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(Suppl 21):S2465-S2473. doi: 10.21037/jtd.2018.01.153.
145. Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-small-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1980; 45(11):2744-2753. doi:10.1002/1097-0142(19800601)45:11<2744::aid-cncr2820451108>3.0.co;2-u
146. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187-199. doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0.

147. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):636-648. doi:10.1016/S1470-2045(08)70156-6
148. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):442-450. doi:10.1093/jnci/djk093.
149. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Aug 1;374(9687):379-86.
150. A. Ruibal Morell, *La biología en la Medicina Nuclear e Imagen Molecular oncológica*. GE. Madrid 2021, ISBN: 978-84-09-23551-3
151. Friedel G, Budach W, Dippon J, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010; 28:942–8.
152. 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
153. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigoriu M, Jouni R, Magdeleinat P et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:356–63.
154. Jeremic B, Cihoric N, Casas F, et al. No Role For Trimodality Therapy and Consolidation Chemotherapy Compared With Concurrent Radiochemotherapy Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):196-197. doi:10.1200/JCO.2015.63.5037
155. Xu XL, Dan L, Chen W, Zhu SM, Mao WM. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIA (N2) nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis and system review. *Onco Targets Ther*. 2016;9:845-853. Published 2016 Feb 22. doi:10.2147/OTT.S95511

156. Ren Z, Zhou S, Liu Z, Xu S. Randomized controlled trials of induction treatment and surgery versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA-N2 NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1414-1422. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.14
157. Jeremic B, Casas F, Dubinsky P, et al. Combined modality therapy in Stage IIIA nonsmall cell lung cancer: clarity or confusion despite the highest level of evidence?. *J Radiat Res.* 2017. 267-272
158. Darling GE, Li F, Patsios D, et al. Neoadjuvant chemoradiation and surgery improves survival outcomes compared with definitive chemoradiation in the treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(5):684-690. doi:10.1093/ejcts/ezu504
159. Couñago F, Rodriguez de Dios N, Montemuiño S, et al. Neoadjuvant treatment followed by surgery versus definitive chemoradiation in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: A multi-institutional study by the oncologic group for the study of lung cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Lung Cancer.* 2018;118:119-127. doi:10.1016/j.lungcan.2018.02.008.
160. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer.* 2012;118(24):6126-6135. doi:10.1002/cncr.26689
161. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial [published correction appears in Lancet. 2015 Sep 12;386(9998):1040]. *Lancet.* 2015;386(9998):1049-1056. doi:10.1016/S0140-6736(15)60294-X
162. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):456-463. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.069
163. Steger V, Walles T, Kosan B, et al. Trimodal therapy for histologically proven N2/ 3 non small cell lung cancer: mid-term results and indicators for survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1676-83.

164. Steger V, Walker T, Mustafi M, et al. Surgery on unfavourable persistent N2/N3 non-small-cell lung cancer after trimodal therapy: do the results justify the risk?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(6):948-953. doi:10.1093/icvts/ivs400
165. Call S, Rami-Porta R, Obiols C, et al. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(6):1022-1027. doi:10.1016/j.ejcts.2010.10.019
166. Doms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1128-1134. doi:10.1200/JCO.2007.13.9550
167. Couñago F, Montemuiño S, Martín M, et al. Prognostic factors in neoadjuvant treatment followed by surgery in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a multi-institutional study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(6):735-744. doi:10.1007/s12094-018-1976-3.
168. Cerfolio RJ, Bryant AS, Spencer SA, Bartolucci AA. Pulmonary resection after high-dose and low-dose chest irradiation. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(4):1224-1230. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.02.091
169. Bharadwaj SC, Vallières E, Wilshire CL, et al. Higher Versus Standard Preoperative Radiation in the Trimodality Treatment of Stage IIIa Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(1):207-214. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.03.075
170. Sher DJ, Fidler MJ, Seder CW, Liptay MJ, Koshy M. Relationship Between Radiation Therapy Dose and Outcome in Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy and Surgery for Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based, Comparative Effectiveness Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):307-316. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.032
171. Vyfhuis MAL, Burrows WM, Bhooshan N, et al. Implications of Pathologic Complete Response Beyond Mediastinal Nodal Clearance With High-Dose Neoadjuvant Chemoradiation Therapy in Locally Advanced, Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(2):445-452. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.02.003

172. Montemuiño S, Dios NR, Martín M, et al. High-dose neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery in potentially-resectable stage IIIA-N2 NSCLC. A multi-institutional retrospective study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020;25(3):447-455. doi:10.1016/j.rpor.2020.03.006
173. Zhang P, Su DM, Liang M, Fu J. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. *Mol Immunol.* 2008;45(5):1470-1476. doi:10.1016/j.molimm.2007.08.013
174. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
175. European Medicines Agency. Durvalumab (Imfinzi). *Summary of product characteristics* 2018. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_en.pdf. Accessed January 13, 2020.
176. Paz Ares L, Spira A, Raben D et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol.* 2020 Jun; 31(6): 798–806. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.287
177. Wu Y-L, Wang L, Sendur MAN, et al. PACIFIC-5: phase 3 study of durvalumab after either concurrent or sequential chemoradiotherapy (CRT) in patients with stage III NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(9):339.

ANEXO 1. 7º y 8º edición de la estadificación de la AJCC.

7º edición del AJCC:

-T

TIS: ca in situ.

T1: ≤ 3 cm, sin afectación de bronquio principal.

T1a: ≤ 2 cm.

T1b: >2 cm pero ≥ 3 cm.

T2: >3 cm <7 cm, invade bronquio principal, a >2 cm de la carina, invade pleura visceral, se asocia a atelectasia, neumonitis obstructiva en región hilar.

T3: invade pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, <2 cm de la carina, asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva, nódulo en el mismo lóbulo.

T4: tumor invade mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina, nódulos pulmonares ipsilaterales.

N:

N0: sin evidencia de ganglios.

N1: ganglios peribronquiales, hiliares ipsilaterales, intrapulmonares.

N2: mediastino ipsilateral y/o subcarinales.

N3: mediastínicos o hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares.

M1: metástasis a distancia.

M1a: pulmón contralateral, nódulos pleurales, derrame pleural o pericárdico.

M1b: a distancia.

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IV

8º edición AJCC:

Categoría T:

-Tx: tumor primario no visible por pruebas de imagen.

-T0: no evidencia de tumor primario.

-Tis: carcinoma in situ. Carcinoma escamoso in situ. Adenocarcinoma in situ.

-T1: tumor \leq 3cm en dimensión, rodeado de pleura visceral, sin invasión de bronquio principal.

T1mic: carcinoma mínimamente invasivo con predominio de patrón lepidico y \leq 5mm de invasión en mayor tamaño.

T1a: tumor \leq 1cm tamaño.

T1b: $>$ 1cm pero \leq 2cm tamaño.

T1c: $>$ 2cm pero \leq 3cm.

-T2: tumor $>$ 3cm pero \leq 5cm o con afectación de las siguientes estructuras:

Afectación de bronquio principal sin importar la distancia a la carina, pero sin afectación de la misma.

Invasión de pleura visceral.

Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a región hilar.

T2a: $>$ 3cm pero \leq 4cm.

T2b: $>$ 4cm pero \leq 5cm.

B. TABOADA VALLADARES

-T3: tumor >5cm pero <7cm de tamaño. Con invasión de pleura parietal, pared torácica, nervio frénico, pericardio parietal o nódulos en el mismo lóbulo.

-T4: tumor >7 cm o que invade diafragma, mediastino, corazón, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina. Nódulos en el mismo pulmón, pero en distintos lóbulos.

Categoría N:

-Nx: no se aprecian ganglios regionales.

-N0: no existen ganglios regionales.

-N1: metástasis en ganglios peribronquiales, hiliares o intrapulmonares ipsilaterales.

-N2: metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales o subcarinales.

-N3: metástasis en mediastino contralateral, supraclavicualres y escalenos ipsi o contralaterales.

Categoría M:

-M0: no metástasis a distancia.

-M1: metástasis a distancia.

M1a: nódulos en pulmón contralateral, nódulos pleurales o pericárdicos, derrame pleural o pericárdico.

M1b: metástasis única extratorácica en un único órgano.

M1c: múltiples metástasis extratorácicas.

	N0	N1	N2	N3	M1
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IV
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IV
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IV
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV

ANEXO 2. Clasificación anatomopatológica de la OMS (2015).

1. Carcinoma de células escamosas.

- a. Queratinizante.
- b. No queratinizante.
- c. Basaloide.
- d. Lesión preinvasiva: carcinoma de células escamosas in situ.

2. Adenocarcinoma.

- a. Lepídico
- b. Acinar.
- c. Papilar.
- d. Micropapilar.
- e. Sólido.
- f. Invasivo mucinoso.
- g. Coloide.
- h. Fetal.
- i. Entérico.
- j. Mínimamente invasivo: No mucinoso, Mucinoso.
- k. Lesiones preinvasivas: hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ (mucinoso o no mucinosos).

3. Carcinoma de células grandes.

4. Carcinoma adenoescamoso.

5. Tumores neuroendocrinos:

- a. Carcinoma de célula pequeña.
- b. Carcinoma neuroendocrino de célula grande.
- c. Tumor carcinoide:
 - Carcinoide típico.
 - Carcinoide atípico.

B. TABOADA VALLADARES

-Lesión preinvasiva: hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares.

6. Carcinoma sarcomatoide.

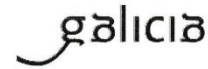
- a. Carcinoma pleomórfico
- b. Carcinoma de células fusiformes.
- c. Carcinoma de células gigantes.
- d. Carcinosarcoma.
- e. Blastoma pulmonar.

ANEXO 3. Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) e índice de Karnofsky

ECOG o PS	Estado funcional del paciente
0	Asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña sus actividades cotidianas. Solo permanece en cama durante las horas nocturnas de sueño.
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, presenta síntomas que le obligan a permanecer en cama varias horas al día, pero que no superan el 50% del día
3	Necesita estar en cama más de la mitad del día por presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, incluso para la alimentación.

Índice Karnofsky	Características del paciente
%	
100	Actividad normal. Sin síntomas ni evidencia de enfermedad
90	Actividad normal. Síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos síntomas o signos de enfermedad.
70	Cuida de sí mismo pero es incapaz de llevar a cabo un trabajo.
60	Necesita ayuda ocasional de otros pero es capaz de cuidar de sí mismo.
50	Requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes.
40	Incapacitado. Requiere cuidados especiales frecuentes.
30	Severamente incapacitado. Indicación de hospitalización.
20	Gravemente enfermo. Necesita soporte.
10	Moribundo.
0	Fallecido.

ANEXO 4. Autorización del Comité Ético de Galicia para poder hacer este trabajo



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19 de enero de 2022 el estudio:

Título: Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de pulmón
Versión: 2, data 03/01/2022
Promotor/a: Begoña Taboada Valladares
Investigador/a: Begoña Taboada Valladares
Código de Registro: 2021/528

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (04/02/2022, 10:28)
<https://sede.xunta.gal/cve?idcve=S40C-L4C4-80AH-0F40-TEY7-LNDW-VFSY-K164-3966-9008-83>



NOTA: Se le recuerda al equipo investigador que, tal y como se indica en la nota del dictamen anterior, los cambios realizados debidos a la aclaraciones solicitadas deben presentarse debidamente marcados en la documentación que lo requiera.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.





Y HACE CONSTAR QUE:

- 1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.
- 2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Beatriz Bernardez Ferrán. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria

Francisco Campos Pérez. Licenciado en Biología.

Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (04/02/2022 10:26)
<https://sede.xunta.gal/cve?cve=SAC-LAG4-BOAH-OF40-TE17-LNDW-YFSY-K164-3986-9008-83>



ANEXO 5. Autorizaciones y permisos sobre las figuras utilizadas en la Tesis.

-Licencia 1:

License Details

This Agreement between CHUS -- Begona Taboada Valladares ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5457621052555
License date	Dec 28, 2022
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	CA: A Cancer Journal for Clinicians
Licensed Content Title	Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries
Licensed Content Author	Freddie Bray, Ahmedin Jemal, Isabelle Soerjomataram, et al
Licensed Content Date	Feb 4, 2021
Licensed Content Volume	71
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	41
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	3
Will you be translating?	No
Title	Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de pulmón
Institution name	CHUS
Expected presentation date	Apr 2023
Portions	Figure 4, 5 and 9
Requestor Location	CHUS Choupana S/N
	Santiago de Compostela, 15701 Spain
	Attn: CHUS
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR

-Licencia 2:

Yo, Dr. Felipe Villar Álvarez, autor de artículo "*Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2016;52(7):378-388. doi:10.1016/j.arbres.2016.02.016*", doy autorización para que Begoña Taboada Valladares utilice figuras de dicho artículo para su tesis doctoral, "Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de pulmón", debiendo estar correctamente referenciadas en el enunciado de la figura y en la bibliografía.

Firmado:



Dr. Felipe Villar Álvarez

-Licencia 3:

License Details

This Agreement between CHUS -- Begona Taboada Valladares ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5456460210314
License date	Dec 26, 2022
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Cell
Licensed Content Title	The Hallmarks of Cancer
Licensed Content Author	Douglas Hanahan, Robert A Weinberg
Licensed Content Date	Jan 7, 2000
Licensed Content Volume	100
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	14
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of translations	1
Title	Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de pulmón
Institution name	CHUS
Expected presentation date	May 2023
Order reference number	2
Portions	2,3
Specific Languages	Spanish
Requestor Location	CHUS Choupana S/N Santiago de Compostela, 15701 Spain Attn: CHUS
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12

-Licencia 4:



This is a License Agreement between Begoña Taboada Valladares ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Order General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below. All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Order General Terms and Conditions below.

Order Date	28-Dec-2022	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1305077-1	Publisher	ANNUAL REVIEWS
ISSN	1553-4014	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Annual review of pathology	Rightsholder	Annual Reviews, Inc.
Date	01/01/2006	Publication Type	e-Journal
Language	English	URL	http://arjournals.annualreviews.org/loi/p...
Country	United States of America		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	2	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de pulmón	Institution Name	Complexo Hospitalario de Santiago de Compostela
Instructor Name	Begoña Taboada Valladares	Expected Presentation Date	2023-04-14

ADDITIONAL DETAILS

Order Reference Number	N/A	The Requesting Person/Organization to Appear on the License	Begoña Taboada Valladares
------------------------	-----	---	---------------------------

REUSE CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Lung cancer preneoplasia	Title of the Article/Chapter the Portion Is From	NA
Editor of Portion(s)	NA	Author of Portion(s)	Wistuba and Gazdar
Volume of Serial or Monograph	NA	Issue, if Republishing an Article From a Serial	N/A
Page or Page Range of Portion	2-8	Publication Date of Portion	2006-01-01

-Licencia 5:



The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification

Author: Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa, Anthony W. Kim, Lynn T. Tanoue

Publication: CHEST

Publisher: Elsevier

Date: January 2017

Copyright © 2016 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between CHUS – Begona Taboada Valladares ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number 5472040396477

[Printable Details](#)

License date Jan 18, 2023

Licensed Content

Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	CHEST
Licensed Content Title	The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification
Licensed Content Author	Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa, Anthony W. Kim, Lynn T. Tanoue
Licensed Content Date	Jan 1, 2017
Licensed Content Volume	151
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	11

Order Details

Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No

About Your Work

Title	Situaciones especiales de Radioterapia en cáncer de pulmón
Institution name	CHUS
Expected presentation date	Apr 2023

Additional Data

Order reference number	1
Portions	1

Requestor Location

Requestor Location	CHUS Choupana S/N Santiago de Compostela, 15701 Spain Attn: CHUS
--------------------	--

Tax Details

Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
------------------	----------------

Price

Total	0.00 EUR
-------	----------

-Licencia 6:

SPRINGER NATURE

Thank you for your order!

Dear Begona Taboada Valladares,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: CHUS
Order Date: Jan 18, 2023
Order Number: 5472051075227
Publication: Nature Medicine
Title: Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer
Type of Use: Thesis/Dissertation
Order Ref: 1
Order Total: 0.00 EUR

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink



Los carcinomas pulmonares no célula pequeña estadio III representan alrededor del 35% del total y constituyen un grupo muy heterogéneo. Son pacientes con distinta carga tumoral y diversas comorbilidades, a los que se les ofrecen diferentes tratamientos. Dichos tratamientos han variado a lo largo de los años, desde cirugía sola, a combinaciones con RT y QT, a la que se ha integrado la inmunoterapia.

No existen estudios que comparen de forma clara las distintas modalidades de terapias, por lo que se realizamos esta revisión retrospectiva de los CPNCP E.III tratados en el área de Santiago de Compostela dividiéndolos en los siguientes subgrupos: RT-QT radical, RT-QT neoadyuvante a cirugía y, por último, RT-QT con Durvalumab de mantenimiento, con la finalidad de precisar la mejor opción de tratamiento.