

# RESULTADOS OBTENIDOS EN CARCINOMA DE PULMON EN LA PLATAFORMA DE ONCOLOGIA

## INTRODUCCION

El carcinoma de pulmón es actualmente el tumor más frecuente del hombre. Aunque se ha observado una ligera disminución de incidencia en la última década, debido a la generalización de las campañas antitabaco, la incidencia en la mujer continúa aumentando en las últimas tres décadas. Los resultados de curación y supervivencia son muy pobres, similares a los que se obtienen en el cáncer de páncreas. Se calcula que mundialmente la incidencia de nuevos casos anuales de cáncer de pulmón es aproximadamente de 1,6 Millones y la mortalidad alcanza los 1,4 Millones. Es un cáncer debido al hábito de fumar tabaco, y aunque este carcinógeno ha sido demostrado hace más de 50 años, no se han tomado medidas sanitarias para su control hasta hace aproximadamente 10 años. (1)

Los tres factores determinantes del pronóstico son la extensión del tumor (2, 3), el estado general del paciente (4, 5) y la histología (6-8). El enfoque terapéutico multimodal, se ha comprobado eficaz tanto en el carcinoma de células pequeñas como en el carcinoma no microcítico, pero todavía no está reconocido explícitamente como el cuarto factor del pronóstico (9)

El carcinoma de pulmón frecuentemente se asocia a patología cardiorrespiratoria, también relacionada con el tabaco, y condiciona o contraindica con frecuencia el tratamiento agresivo multimodal o la cirugía. El índice de Karnofsky, relativo al estado general, influye en la supervivencia no solamente por la repercusión clínica del cáncer, sino también porque puede contraindicar los tratamientos más eficaces (10).

El pronóstico vital es relativamente homogéneo para los tumores diseminados, que constituyen más del 50% de los casos en el momento de su presentación: la supervivencia media es inferior a 6 meses con índice de Karnofsky inferior a 60% y metástasis viscerales (no óseas), e inferior a 12 meses cuando solamente está presente uno de estos dos factores. Solamente un 20% de los cánceres de pulmón se presentan en estadio precoz, y el 30% restante constituyen tumores con extensión torácica localmente avanzada (11).

De acuerdo con la histología se han distinguido clásicamente los carcinomas de células pequeñas y los demás tumores, incluidos en el grupo heterogéneo de carcinomas no microcíticos de pulmón (12). Actualmente se han producido avances significativos en la clasificación de acuerdo con datos biológicos y moleculares de los carcinomas no microcíticos, que se correlacionan con aspectos clínicos, y se distinguen separadamente los carcinomas escamosos y los adenocarcinomas, divididos además en varios subgrupos, de acuerdo con la genética tumoral. Se espera que en el futuro próximo, los avances biomoleculares permitirán seguir avanzando en el diagnóstico y tratamiento de cada uno de estos tumores (12-14).

En la Plataforma de Oncología se han adoptado los enfoques interdisciplinarios desde su fundación en Septiembre 2000 y los resultados en cáncer de pulmón pueden haberse beneficiado del enfoque multimodal (15-21). Por este motivo se ha efectuado un análisis completo de todos los pacientes tratados, sin exclusiones. Durante estos 12 años se han incorporado los hallazgos de la genética tumoral y se han puesto en marcha los protocolos de tratamiento basados en el perfil genómico (22, 23). Se ha revisado la experiencia obtenida en este periodo dentro del proyecto de revisión crítica de los resultados del enfoque multidisciplinar, como una medida objetiva de la aportación del modelo asistencial y sobre todo para identificar los aspectos susceptibles de mejorar los resultados y adoptar aportaciones que puedan hacer un impacto significativo en la supervivencia. Con esta finalidad se ha efectuado la revisión de todos los enfermos con carcinoma de pulmón, sin exclusiones, tratados por la Plataforma de Oncología. La revisión de estas series se ha hecho de acuerdo con los criterios habituales consensuados en la clasificación, diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmón.

## **RESULTADOS**

Se han tratado 223 pacientes, de los cuales 181 corresponden a carcinoma no microcítico y 42 a carcinoma de células pequeñas de pulmón (Tabla 1). La distribución en enfermedad limitada y extensa para ambos grupos se puede comprobar es la esperada para ambas histologías: aproximadamente 40% enfermedad limitada y el 60% enfermedad diseminada.

La distribución por tipos histológicos está caracterizada por el predominio de cáncer no microcítico siendo el más frecuente el adenocarcinoma. La incidencia de carcinoma bronquioloalveolar o la presencia de mutaciones en el gen EGFR, corresponde a la incidencia en nuestro medio, inferior al 15%. La incidencia actual de cáncer de células pequeñas es inferior a la obtenida hace dos o tres décadas, probablemente por el cambio en los factores de riesgo asociados al tabaco. Estos datos coinciden con las series de la literatura en el aumento porcentual de adenocarcinoma de pulmón observado en las últimas décadas.

Tabla 1.

Distribución de las series de enfermos con cáncer de pulmón

TOTAL	223	
CARCINOMA MICROCÍTICO	42	(18,8%)
LIMITADO	18	
DISEMINADO	24	
CARCINOMA NO MICROCÍTICO	181	
ENFERMEDAD LOCO-REGIONAL	72	
ENFERMEDAD METASTÁTICA	109	
ESCAMOSO	50	(27,6%)
ADENOCARCINOMA	77	(42,5%)
BAC - EGFR mut	20	(11%)
INDIFERENCIADO CELULAS GRANDES	44	(24,3%)

Se describen a continuación los resultados obtenidos en carcinoma no microcítico y después los de carcinoma de células pequeñas de pulmón.

## **1. CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMON**

### **A) ENFERMEDAD LOCALIZADA**

Se han tratado 72 pacientes con enfermedad localizada, de los cuales 41 corresponden a estadios localmente avanzados IIB, IIIA y IIIB.

Tal como puede verse en la Tabla 2, la gran mayoría de los pacientes son varones (90%) y la edad media es de 64 años. Se observa un 23% de pacientes en la 7 década, mientras que por debajo de los 50 años solamente ha habido 12,5% de los pacientes. La distribución de acuerdo con el lugar de residencia demuestra una dispersión alta, porque 38% de los pacientes viven a más de 100 Km. del Hospital Quirón San Jaime. La distribución según la histología indica que están representados por partes casi iguales el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma. La estadificación tumoral es remarcable en que hay solamente un 33,1% de los pacientes presentaban estadios I y II, mientras que el 66,9% estaban en estadio III.

Los resultados demográficos, así como los grupos histológicos y la distribución por estadios indican un sesgo en la selección de pacientes, con características que indican perfil de alto riesgo: mayor edad, estadios avanzados y lugar de residencia más distante. La distribución de enfermos en las series habituales recientes muestra generalmente estadios más precoces, relacionados con el empleo de TAC helicoidal de alta resolución en el estudio de enfermos de alto riesgo (edad mayor de 60 años y consumo tabáquico por más de 20 años) en rango de edades más favorables.

**Tabla 2. Características de los pacientes**

TOTAL		72	
Varón		65 (90.3%)	
Mujer		7 (9.7%)	
EDAD (media, rango)		64 (33-88)	
<50		9 (12.5%)	
51-60		18 (25%)	
61-70		28 (38.9%)	
>70		17 (23.6%)	
Lugar de residencia			
Alicante		28 (38.9%)	
Resto de España		28 (38.9%)	
U.E.		16 (22.2%)	
Tipo Histológico			
Epidermoide		27 (37.5%)	
Adenocarcinoma		27 (37.5%)	
BAC /EGFR		4 (28.6%)	
Células Grandes		14 (19.4%)	
ESTADIFICACION			ESTADIO
IA	7 (9.7%)		I: 10 (13.9%)
IB	3 (4.2%)		
IIA	5 (7.0%)		II: 21 (29.2%)
IIB	16 (22.2%)		
IIIA	23 (31.9%)		III: 41 (56.9%)
IIIB	8 (25%)		

La Tabla 3 muestra la patología médica concomitante. No ha habido enfermedades intercurrentes en el 20,8% de los pacientes, y la co-morbilidad leve ha sido de 34,7%, mientras que la co-morbilidad severa o grave ha ascendido hasta 44,5% de los pacientes. Es conocido que los pacientes con carcinoma de pulmón tienen una tasa elevada de enfermedades concomitantes, que influyen decisivamente en las recomendaciones terapéuticas del tumor.

Se ha podido comprobar la existencia de un segundo cáncer en 20% de los casos tratados, incluyendo diagnósticos no relacionados directamente con el perfil de carcinogénesis secundaria al consumo de tabaco (cáncer de próstata, cáncer colorrectal, y melanoma) aunque también se han diagnosticado tumores que comparten la carcinogénesis relacionada con el tabaco como han sido cáncer del tracto aerodigestivo superior (cabeza y cuello) y cáncer de vejiga urinaria.

**Tabla 3. Estudio de co morbilidad**

TOTAL	72
Co morbilidad Leve	25 (34.7%)
Co morbilidad Moderada/Severa	32 (44.5%)
No Enfermedades Intercurrentes 1	5 (20.8%)
Segundo Tumor Maligno <sup>(1)</sup>	15 (20.8%)
H/N	5
Próstata	5
CCR	3
Piel no melanoma	3
NSCLC	4
Vejiga	2
Melanoma	1
Enfermedad cardiovascular	17 (23.6%)
IAM	7
AC x FA	8
ACV/Isquemia	2
EPOC Severo	14 (19.4%)
Nefropatía severa	1 (1.4%)
Depresión severa	3 (4.2%)
Hepatitis HVC/HVB/Cirrosis	4 (5.6%)
Síndrome Metabólico	17 (23.6%)
Otros	5 (6.9%)
AR	1
Drogadicción	1
TBC	1
Prolactinoma	1
Vértigo severo	1

<sup>(1)</sup> 2 pts con doble primario y 3 pts con triple primario

La tasa de co-morbilidad encontrada en estas series ha sido elevada, habiendo contribuido probablemente el factor de selección adverso señalado anteriormente, con referimiento de pacientes con mal pronóstico en los que existe contraindicación de tratamiento agresivo quirúrgico o multimodal.

La patología concurrente más significativa en estas series, como era de esperar, ha sido cardiovascular (23,6%) y respiratoria (19,5%). Destacan además la nefropatía severa, hepatitis activa y cirrosis hepática, entre otras entidades clínicamente importantes en este grupo de enfermos. La tasa de co-morbilidad severa parece más alta de la esperable, lo cual se relaciona también con los criterios anteriormente mencionados de edad avanzada y estadios más evolucionados, que comprenden una selección sesgada negativa de los pacientes.

Cuando no existe contraindicación por patología concurrente cardiorrespiratoria, el tratamiento del cáncer de pulmón en estadio precoz IA, IB y IIA es la resección quirúrgica, generalmente lobectomía o segmentectomía. En estas series se han operado 11 pacientes en estadio IA, IB y IIA, practicándose resección limitada (lobectomía/segmentectomía) y exclusiva inicialmente en 9 pacientes, mientras que dos pacientes han recibido cirugía asociada a quimio-radioterapia.

En estadio IA, un paciente ha fallecido en el postoperatorio inmediato por parada cardiorrespiratoria, asociado a riesgo cardiocirculatorio por patología coronaria tratada con doble bypass, en dos ocasiones. Entre los seis pacientes operados hubo una recaída en sistema nervioso central, y aunque recibió quimiorradioterapia falleció a los 30 meses de la intervención pulmonar inicial. Es de señalar que dos pacientes fallecieron a consecuencia de un segundo primario, uno de ellos con cáncer de próstata a los 48 meses y otro con un segundo tumor primario pulmonar a los 61 meses. Un paciente con EPOC severa que contraindicaba la operación, fue tratado con terapia fotodinámica utilizando Fotofrin en dos ocasiones y Foscan también por dos veces, seguido de quimiorradioterapia y Erlotinib, sin conseguir el control tumoral y con una supervivencia global de 61 meses.

En estadio IB, también se ha producido una muerte por parada cardiorrespiratoria postoperatoria. Un enfermo rehusó cirugía por EPOC de alto riesgo y recibió quimiorradioterapia alcanzando una respuesta radiológica completa de la enfermedad. La pauta de quimioterapia utilizada fue la triple terapia con Paclitaxel, Cisplatino e Irinotecan. Este paciente falleció en el postoperatorio de una fractura de cadera, con insuficiencia respiratoria a los 23 meses de la intervención pulmonar. Por último un enfermo está vivo, después de la resección y con enfermedad controlada a los 92 meses del procedimiento.

En estadio IIA, solamente un paciente ha sido tratado con cirugía exclusiva, presentando una recaída en el muñón bronquial, tratado con quimiorradioterapia, desarrollando posteriormente metástasis hepáticas que causaron la muerte a los 25 meses. Un paciente inoperable por presentar sincrónicamente un doble primario en hipofaringe y broncopulmonar, fue tratado con quimiorradioterapia obteniendo control local de ambos primarios y falleciendo a los 57 meses por neumonitis asociada a broncoaspiración. Otro paciente inoperable por EPOC restrictiva severa fue tratado con quimiorradioterapia y sigue vivo, con enfermedad controlada a los 55 meses del comienzo del tratamiento. Finalmente otros dos pacientes han recibido cirugía y quimiorradioterapia complementaria: uno ha muerto a causa de neumonía a los 27 meses, sin evidencia de recaída y otro ha fallecido debido a un segundo cáncer primario de tráquea a los 10 años de la operación inicial.

La tasa de resecabilidad en estadios IA, IB y IIA en nuestras series ha sido 12/15 (80%), y la mortalidad postoperatoria inmediata 2/12 (16,6%) que se correlaciona con el elevado riesgo de los enfermos tratados. La tasa de recaída ha sido 3/15 pacientes (20%). Los tres pacientes no intervenidos por contraindicación absoluta cardiorrespiratoria, han sido tratados de forma radical con quimiorradioterapia y en dos ha habido control tumoral (23 meses, falleciendo este paciente después de una fractura de cadera, y el otro más de 55 meses, sin evidencia de recaída tumoral), mientras que el tercero, tratado con terapia fotodinámica varias veces (Fotofrin y Foscan) presentó recaída falleciendo a consecuencia de la enfermedad (61 meses).

Es de destacar que la edad media de los pacientes en Estadio IA en nuestras series ha sido de 72,5 años (rango 62 a 81 años). La mediana de edad en estadio IB ha sido 64 años (58-72) mientras que en los pacientes en estadio IIA ha sido 67 años (57-81). Por otra parte las medianas de edad en estadios IIB-III A, son 62 años (33-88) y en estadio IIIB 61 años (39-87) ambas series en los rangos habituales de edad para cáncer de pulmón. Estos datos confirman la selección negativa de los pacientes en estadios quirúrgicos referidos a la Plataforma de Oncología.

En estadio IIB, caracterizado por tumores de diámetro superior a 7 cm con invasión extrapulmonar, o tumores con adenopatía metastásica hiliar, se han tratado 16 pacientes, y 8/16 (50%) permanecen libres de recaída. Se ha efectuado resección quirúrgica en 14 pacientes, porque dos pacientes tenían contraindicación quirúrgica y fueron tratados con quimiorradioterapia radical utilizando técnicas de radiocirugía. En estadio IIIA, con adenopatías metastásicas mediastínicas ipsolaterales se han tratado 23 pacientes, y tumoral la presencia de adenopatía metastásica hiliar, y en estadio IIIB, con afectación ganglionar mediastínica, se asocia a la resección quirúrgica la administración de quimioterapia y/o radioterapia complementaria, si no existe contraindicación médica por patología concurrente.

En estadio IIIB, con adenopatías mediastínicas contralaterales o enfermedad homolateral irresecable el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia, con evaluación de rescate quirúrgico en caso de obtener una respuesta satisfactoria que modifique la operabilidad.

La Tabla 4 muestra la distribución de tratamiento de acuerdo con el estadio TNM tumoral.

*Tabla 4. Carcinoma de pulmón estadios I, II y III: Tratamiento según estadio*

	TOTAL	Cir	Cir→QT/RT/QT+RT	RT/QT/QT+RT→Cir	QT/RT	QT
IA	7	6	0	0	1	0
IB	3	3	0	0	0	0
IIA	5	2	1	1	1	0
IIB	16	3	6	7	0	0
IIIA	23	5	4	12	2	0
IIIB	18	0	2	5	8	3

Los pacientes en estadio IIB y IIIA han sido tratados con cirugía exclusiva (8/39, 20,5%), y cirugía asociada a quimio-radioterapia (29/39, 74,5%), mientras que solamente dos pacientes (5%) han recibido quimio-radioterapia radical. El tratamiento multimodal ha sido ofrecido en dos secuencias distintas: cirugía seguida de quimio-radioterapia (10/29, 34,5%) o bien quimio-radioterapia preoperatoria seguida de cirugía (19/29, 65,5%). En estadio IIB ha predominado la

cirugía inicial (6/13, 46,1%) mientras que en estadio IIIA ha sido más frecuente la quimio-radioterapia preoperatoria (12/16, 75%).

Los resultados obtenidos en estadios IIB y IIIA indican pacientes libres de recaída 19/39 (48,7%), recaída tumoral 18/39 (46,2%), muerte postoperatoria, 1 paciente, correlacionada con necrosis de muñón en un paciente con drogadicción (fumador habitual de tabaco mezclado con cocaína) y pérdida de seguimiento, 1 paciente.

La pauta de quimioterapia asociada a la radioterapia ha consistido en dobles o tripletes basados en platino. La pauta más frecuente ha sido la combinación de Cisplatino, Paclitaxel e Irinotecan, que se ha considerado el tratamiento preferente y que representa la combinación con la que se ha obtenido mayor experiencia. Otras variantes han sido los dobles basados en platinos (Cisplatino, o Carboplatino dependiendo de la función renal), asociado a Paclitaxel, Gemcitabina o Pemetrexed, según la estirpe histológica (adenocarcinoma con Pemetrexed). Finalmente algunos pacientes han recibido lo que hemos denominado triplete atípico, basado en platino, en el que Irinotecan ha sido sustituido por Gemcitabina, por razón de riesgo de morbilidad o edad avanzada, considerándose esta variante mejor tolerada desde la perspectiva hematológica. Aunque las series son modestas y por lo tanto no representan datos suficientemente fiables, es oportuno señalar que la administración de quimio-radioterapia asociada a doblete basado en platino ha proporcionado 3/9 (33%) pacientes libres de recaída, mientras que el triplete atípico 2/8 (25%), mientras que el triplete definido aquí como convencional ha estado asociado a 9/14 (64,3%) pacientes libres de enfermedad. Por otra parte el tratamiento con cirugía asociada a radioterapia exclusiva muestra 2/8 (25%) pacientes curados. Los datos de las series indican que parece haber un beneficio después de la quimio-radioterapia utilizando el triplete con cisplatino, paclitaxel e irinotecan.

En la Tabla 6 se muestran los resultados de la quimio-radioterapia según la utilización neoadyuvante o postoperatoria. Los datos reflejan resultados similares en supervivencia media y supervivencia a los dos años, aunque hay que tener en cuenta que la secuencia neoadyuvante se ha utilizado principalmente en pacientes con estadio IIIA mientras que la secuencia complementaria postoperatoria ha sido empleada generalmente en estadios IIB. No se han detectado diferencias significativas en la supervivencia media o la supervivencia global a dos años en estadio IIB y IIIA (49,5 meses y >35 meses; 61,1% y 66,7%, respectivamente) aunque tal como se ha visto anteriormente la cirugía inicial predominaba en los estadios IIB, mientras que los estadios IIIA recibieron con mayor frecuencia quimioradioterapia preoperatoria. Teniendo en cuenta que no son series comparables, los resultados sugieren que la neoadyuvancia ha sido una modalidad eficaz en estadio IIIA.

*Tabla 6. Carcinoma de pulmón no microcítico, estadios IIB y IIIA: Análisis de supervivencia según la secuencia de tratamiento multimodal.*

<b>Estadios IIB/IIIA</b>	<b>N</b>	<b>MST (m)</b>	<b>2yOS</b>	<b>NED/DNED</b>
Cir→QT+RT	18	49.5 (2-123+)	11/18 (61.1%)	7/18 (38.9%)
QT+RT→Cir	21	35+ (4-132+)	14/21 (66.7%)	11/21 (52.4%)

La supervivencia obtenida en los estadios I, II y III está descrita en la Tabla 7. El cáncer de pulmón no microcítico precoz, estadios IA, IB y IIA demuestra buen control tumoral, sin

recaídas, aunque se ha observado una alta mortalidad por enfermedad intercurrente (carcinoma de traquea, un paciente y carcinoma de próstata, un paciente) y complicaciones cardiorrespiratorias (parada cardíaca, 2 y neumonitis fatal, 3). Ha colaborado en estos resultados la edad avanzada y el perfil de alto riesgo de los pacientes. La supervivencia media refleja en parte la atrición debida a la edad y la alta tasa de complicaciones.

Por otra parte en estadios IIB y IIIA con series más abundantes y maduras se han obtenido supervivencias a 5 años de 37,5% y 34,8% respectivamente, con 18 pacientes libres de enfermedad (46,2%). También en estadios IIB y IIIA se ha comprobado la incidencia de complicaciones fatales debidas a edad avanzada (2), complicaciones cardiorrespiratorias (2), y segundo cáncer primario de vejiga urinaria (1).

*Tabla 7. Carcinoma de pulmón no microcítico, estadios I, II y III: Análisis de la supervivencia.*

<b>Estadio</b>	<b>N</b>	<b>MST (m)</b>	<b>2yOS</b>	<b>5yOS</b>	<b>NED</b>	<b>Exitus NED</b>
IA	7	48	4/7	2/7	7/7	4 (PCR 1, PCa 1, Neum 2)
IB	3	57	2/3	1/3	3/3	1 (PCR 1)
IIA	5	27	5/5	1/5	3/5(60%)	2 (Neum 1, Ca Traquea 1)
IIB	16	43	12/16(75%)	6/16(37.5%)	8/16(50%)	2 (IAM 1, EPOC/age 1)
IIIA	23	28	13/23(56%)	8/23(34.8%)	10/23(43.5%)	3 (Age 1, Neum 1, Ca Vej 1)
IIIB	18	40	11/18(61%)	4/18(22.2%)	5/18(27.8%)	2 (EPOC 2)
TOTAL	72	--	47/72 (65.3%)	22/72 (30.6%)	36/72 (50%)	14/72 (19.4%)

En estadio IIIB se han tratado 18 pacientes, de los cuales 2 han sido operados inicialmente mientras que cinco fueron operados después de un tratamiento de inducción de respuesta con quimioradioterapia, lo que indica un total de 7/18 (38,9%) tumores resecables en estas series. Además 8/18 (44,4%) han recibido quimioradioterapia radical y otros 3 pacientes quimioterapia exclusiva. Entre los pacientes operados hay 4/7 (57,1%) vivos sin evidencia de recaída. Entre los pacientes tratados con quimioradioterapia radical solamente uno sigue vivo sin evidencia de enfermedad (1/8, 12,5%), y fue tratado mediante quimioradioterapia radical, asociada a braquiterapia endobronquial por un tumor originario del bronquio principal derecho cercano a la carina con contraindicación cardiorrespiratoria para la pneumonectomía.

Las pautas de quimioterapia en estadios IIIB, han sido similares a las de los estadios IIB y IIIA. Solamente un enfermo no ha recibido quimioterapia, porque rehusó el tratamiento y fue tratado con radioterapia y resección quirúrgica. Los demás enfermos han recibido quimioterapia con dobletes basados en derivados de platino (7/17, 41,2%), tripletes atípicos 5/17, 29,4%) o tripletes típicos (5/17, 29,4%). La tasa de respuestas objetivas ha sido superior en esta última combinación que en las dos anteriores (80% respecto a 33,3% respectivamente).

En carcinoma no microcítico localizado (estadios IA a IIIB), se han tratado con quimioterapia complementaria, de inducción en un programa de quimioterapia, o con quimioterapia por recaída de la enfermedad un total de 59/72 pacientes (81,9%). La distribución según el número de líneas de tratamiento ha sido: una línea 34/59 (57,6%), dos líneas 15/59 (25,4%) y tres líneas 10/59 (16,9%).

Se ha considerado efecto beneficioso de la quimioterapia cuando ha habido control definitivo de la enfermedad asociada a la radioterapia y en los pacientes en las que hubo respuesta objetiva de

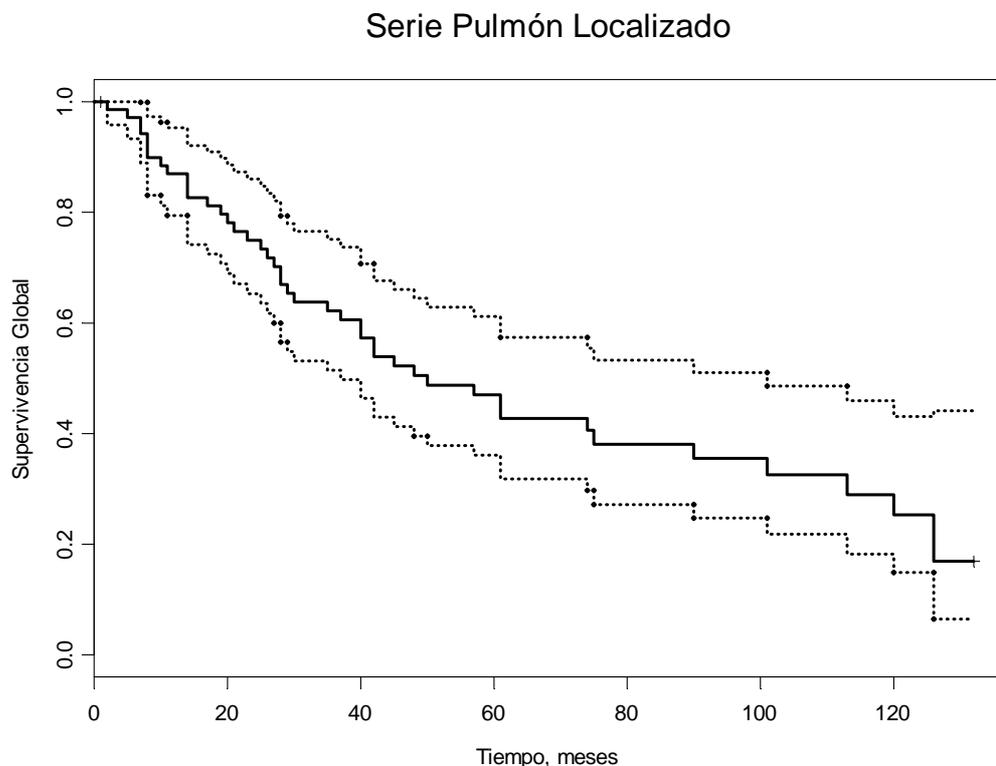
enfermedad medible. La quimioterapia con agentes únicos ha proporcionado una tasa de beneficio de 7,7% (1/13), los dobles de diversas combinaciones en 39,1% (9/23), siendo los dobles basados en derivados de platino eficaces en 6/17 (35,3%). La quimioterapia basada en tripletes ha proporcionado beneficio en 30/54 (55,6%) pacientes, destacando entre éstas la basada en platinos con 28/36 (77,8%). La quimioterapia combinando Irinotecan, Paclitaxel y Cisplatino, denominado triplete selectivo ha mostrado 19/23 (82,6%), pacientes con beneficio.

Al combinar todos los estadios locoregionales, IIB, IIIA y IIIB, la tasa de respuesta objetiva a la quimioterapia en los enfermos con enfermedad medible basada en dobles de platino ha sido de 18,7% (3/16) y para tripletes atípicos 23,1% (3/13), mientras que para el triplete selectivo combinando cisplatino, paclitaxel e irinotecan ha sido 57,9% (11/19).

En estadios I, II y III se ha administrado quimioterapia a 59/72 pacientes (81,9%); una línea de tratamiento a 34/59 (57,6%), dos líneas 15/59 (25,4%) y tres o más líneas a 10 pacientes (16,9%). Además han recibido radioterapia radical (66,6-70,8 Gy) 18/72 (25%), radioterapia pre-postoperatoria (40,8-50,4 Gy) 29/72 (40,3%), radioterapia intraoperatoria y braquiterapia intrabronquial, 5 y 2 pacientes respectivamente.

La supervivencia a 2 y 5 años en estadio IIIB ha sido 61% y 22,2% respectivamente, debido a la alta tasa de respuestas que han hecho posible el rescate quirúrgico en 7/18 (38,9%)..

*Figura 1. Supervivencia actuarial Kaplan Meier en carcinoma no microcítico localizado estadios IA a IIIB.*



En la Figura 1 se muestra la curva de supervivencia global en los estadios IA, IB, IIA, IIIB, IIIA y IIIB. Los resultados son similares a los que se obtienen en la literatura, que demuestran una tasa de curación por encima del 30% en estadios precoces.

Sin embargo cuando se desglosa la supervivencia de acuerdo con el estadio en los estadios IIB, IIIA y IIIB, llama la atención que en los tres estadios no existen diferencias significativas, lo cual, en ausencia de otros factores reconocibles en la selección favorable de los enfermos, sugiere un posible beneficio atribuible al programa terapéutico que se ha empleado (Figura 2).

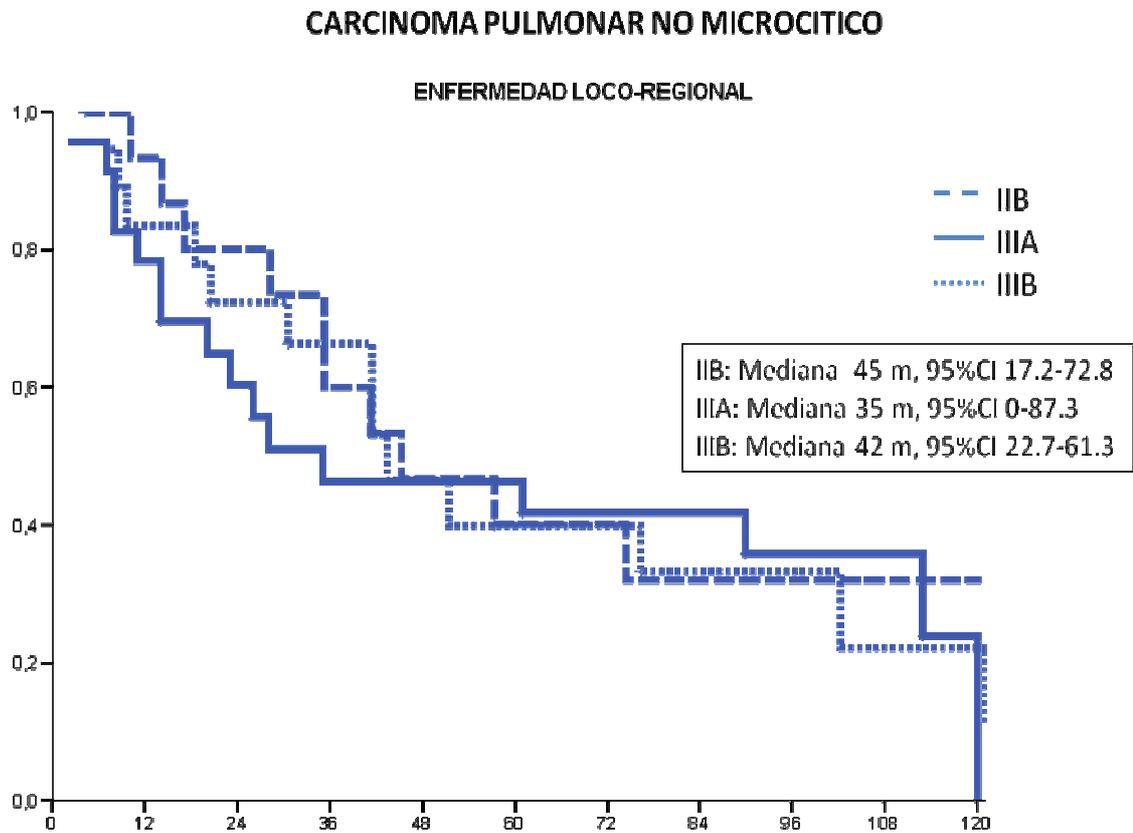


Figura 2. Curvas de supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) de estadios IIB, IIIA y IIIC.

## B) ENFERMEDAD DISEMINADA

Se han tratado 109 pacientes con enfermedad metastática. Tal como puede verse en la Tabla 8, la mayoría de los pacientes son varones (76,1%) y la edad media es de 58 años, lo cual se corresponde con las series habituales de la literatura. La distribución por décadas ha sido relativamente homogénea, y solamente el 12% de los pacientes presentaban más de 70 años. Según el lugar de residencia, más de la mitad de los pacientes tenían el domicilio habitual a más de 100 Km. La distribución según el tipo histológico muestra predominio para el adenocarcinoma, estando representado por un 14,7% adicional el adenocarcinoma con patrón bronquioloalveolar o con EGFR mutado sin patrón bronquioloalveolar.

En relación al predominio metastático se muestra que los pacientes están distribuidos similarmente entre los grupos con metástasis en sistema nervioso central, metástasis pleuropulmonares bilaterales y metástasis óseas, mientras que los pacientes con metástasis abdominales, hepáticas o retroperitoneales tiene una menor representación.

Tabla 8.  
Características de los pacientes con carcinoma  
no microcítico diseminado

TOTAL	109 (100%)
Varón	83 (76.1%)
Mujer	26 (23.9%)
EDAD (media)	58 (33-84)
<50	30 (27.5%)
51-60	27 (24.8%)
61-70	38 (34.9%)
>70	14 (12.8%)
LUGAR RESIDENCIA	
Alicante	34 (31.2%)
Resto de España	60 (55%)
U.E.	15 (13.8%)
TIPO HISTOLÓGICO	
Epidermoide	13 (11.9%)
Adenocarcinoma	50 (45.9%)
BAC (o EGFR mut)	16 (14.7%)
Carc. Indiferenciado	30 (27.5%)
METASTASIS	
Pleuro-Pulmonar (bilat.)	27 (24.7%)
Óseas	22 (20.2%)
Óseas y otras	9 (8.3%)
SNC y otras	29 (26.6%)
Supraclav/partes blandas	9 (8.3%)
Abdominales/retrop.	6 (5.5%)
Hepáticas	7 (6.4%)

En la Tabla 9 se ha incluido la patología médica concurrente, que es elevada (68,8%), aunque solamente la mitad corresponde a patología severa. Ha habido un segundo tumor primario maligno en 18,3% de los pacientes, destacando entre los que no se corresponden a un efecto carcinogénico relacionado con el tabaquismo los nueve pacientes con cáncer colorrectal, prostático, mamario, tiroideo, cervical o cutáneo. También se han encontrado segundos primarios de cáncer de pulmón, cabeza y cuello (tracto aerodigestivo superior) y vejiga urinaria (6 pacientes) relacionados con el tabaco.

La co morbilidad severa mas significativa en los pacientes con carcinoma no microcítico y enfermedad diseminada ha sido cardiovascular (12,8%) y respiratoria (9,2%), entre otras entidades de interés medico y terapéutico que implican un peor pronostico porque limitan el tratamiento paliativo con quimioterapia, y que en su conjunto representan más de la tercera parte de los pacientes que han acudido al tratamiento.

Tabla 9.  
Estudio de co-morbilidad: enfermedad diseminada

TOTAL	109
Comorbilidad Leve	33 (30.3%)
Comorbilidad moderada/severa	42 (38.5%)
No enfermedad intercurrente	34 (3.2%)
Segundo Tumor Maligno	20 (18.3%)
Piel (No Melanoma)	5
Próstata	3
Carcinoma microcítico pulmón	2
CCR	3
H/N	3
Mama	1
Cervix	1
Tiroides	1
Vejiga Urinaria	1
LLC	1
Enfermedad cardiovascular	14 (12.8%)
Miocardiopatía dilatada	3
IAM	4
ACxFA	3
ACV	5
EPOC severo	10 (9.2%)
Nefropatía	1
Depresión	3
Hepatopatía, HVB, HVC	3
Síndrome Metabólico	34 (31.2%)
Otros	10 (9.2%)
AR	4
TBC	3
Pancreatitis	1
Adenoma Hipofisario	1
Espina Bífida	1

En estadio diseminado el tratamiento habitual ha sido la quimioterapia, seguida de tratamientos paliativos o radicales sobre la enfermedad residual en caso de respuesta. Se han administrado dobles y tripletes de quimioterapia con los agentes habituales.

Han recibido una, dos, tres o más líneas de quimioterapia 34,9%, 37,6%, 22,9% y 4,6% de los pacientes respectivamente. La tasa de respuestas a la quimioterapia ha sido de 6/41 (14,6%) para los dobles sin platino (doxorubicina, vinorelbina y gemcitabina los más utilizados); 8/30 (26,6%) para los dobles basados en platino (cisplatino asociado a paclitaxel o gemcitabina o pemetrexed, con mayor frecuencia); 13/36 (36,1%) para los tripletes basados en platino (generalmente cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina); y 22/42 (52,4%) para el triplete selectivo de cisplatino, paclitaxel e irinotecan; mientras que los tripletes de irinotecan sin platino han demostrado solamente 6/40 (15%) respuestas. Por el contrario los inhibidores de Tirosina-kinasas (erlotinib y gefitinib) han mostrado 14/18 respuestas objetivas (77,8%).

El abordaje interdisciplinario de la serie de carcinoma no microcítico metastático ha demostrado la utilización de las siguientes modalidades terapéuticas en combinación con la quimioterapia: Radioterapia torácica 39/109 (35,8%), radioterapia SNC 29/109 (26,6%) radiocirugía SNC 8/109 (7,3%), radioterapia en otras localizaciones 18/109 (16,5%), ablación por radiofrecuencia (ósea, suprarrenal, hepática o pulmonar) 9/109 (8,3%), resección pulmonar 9/109 (8,3%), radioterapia intraoperatoria torácica 2/109 (1,8%), quimioterapia hipertérmica pleural (HIPEC) 2/109 (1,8%), resección de metástasis cerebrales 5/109 (4,6%), colocación de Ommaya SNC 2/109 (1,8%), terapia fotodinámica cerebral con Photofrin 1/109 (0,9%), prótesis de cadera 1/109 (0,9%), cirugía de metástasis única hepática 1/109 (0,9%), stent biliar por ictericia obstructiva 1/109 (0,9%) y finalmente tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de Interleukina-2 siguiendo la pauta de Recchia en 21/109 (19,3%) pacientes respectivamente.

La supervivencia media en carcinoma no microcítico diseminado ha sido de 12 meses, con 20,2% pacientes vivos a 2 años (Tabla 10), destacando por los mejores resultados el adenocarcinoma con EGFR mutado.

La supervivencia más favorable para el grupo de adenocarcinoma con EGFR mutado es probablemente debida al efecto favorable del tratamiento con inhibidores de tirosina-kinasas, además de un comportamiento biológico menos agresivo de la enfermedad.

*Tabla 10 Estudio de la supervivencia en carcinoma no microcítico, enfermedad diseminada*

TOTAL	109		
SMG (m)	12 (1-134)		
1 a SG	57 (52.3%)		
2 a SG	22 (20.2%)		
5 a SG	6 (5.5%)		
TIPOS HISTOLOGICOS	MOS	2yOS	5y OS
Epidermoide	13 (6-35)	1/13 (7.7%)	
Adenocarcinoma	13 (2-89+)	9/50 (18%)	
BAC (EGFR)	25 (6-89)	8/16 (50%)	3/16 (18,7%)
Célula Grande	10 (1-69)	2/30 (8%)	2/30 (8%)

El beneficio terapéutico según el criterio de la Plataforma de Oncología demuestra que el carcinoma no microcítico de pulmón es un cáncer con resultados desfavorables. Se denomina beneficio terapéutico cuando existe un intervalo superior o igual a 12 meses entre el comienzo de un tratamiento multimodal hasta el cambio hacia un nuevo tratamiento por progresión de la enfermedad. El beneficio terapéutico incluye la duración completa del tratamiento previsto, incluyendo la quimioterapia y la administración de las maniobras de consolidación establecidas inicialmente, así como el intervalo que transcurre desde el fin de este enfoque multimodal hasta la progresión de la enfermedad.

En la Tabla 11 se indican los tratamientos que se han asociado a beneficio terapéutico, cuya tasa es de 28/109 (25,7%), destacándose el obtenido con inhibidores de tirosina-kinasa en tumores con EGFR mutado. Entre los 109 pacientes de estas series 4 pacientes permanecen libres de enfermedad con supervivencias entre 45+ y 120 meses desde el diagnóstico, que se corresponden a 3 pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón y metástasis cerebrales como única localización a distancia, tratados radicalmente con cirugía del primario pulmonar, mediante lobectomía y radioterapia radical cerebral con técnicas de radiocirugía. El cuarto paciente presentaba una única metástasis en coxis, confirmada mediante biopsia, y fue tratado con lobectomía y radioterapia radical con técnica de radiocirugía en el foco óseo. Además hay 5 pacientes con enfermedad controlada o estable que se corresponden a 4 pacientes con adenocarcinoma de pulmón EGFR mutado, en tratamiento con Erlotinib, cuyas supervivencias oscilan entre los 30+ y los 89+ meses desde el diagnóstico y un paciente con metástasis hepáticas en remisión con quimioterapia. Ha habido 6 pacientes con pérdida de seguimiento y 94 pacientes que han fallecido por progresión de la enfermedad. La supervivencia actuarial Kaplan Meier se muestra en la Figura 3.

Tabla 11.

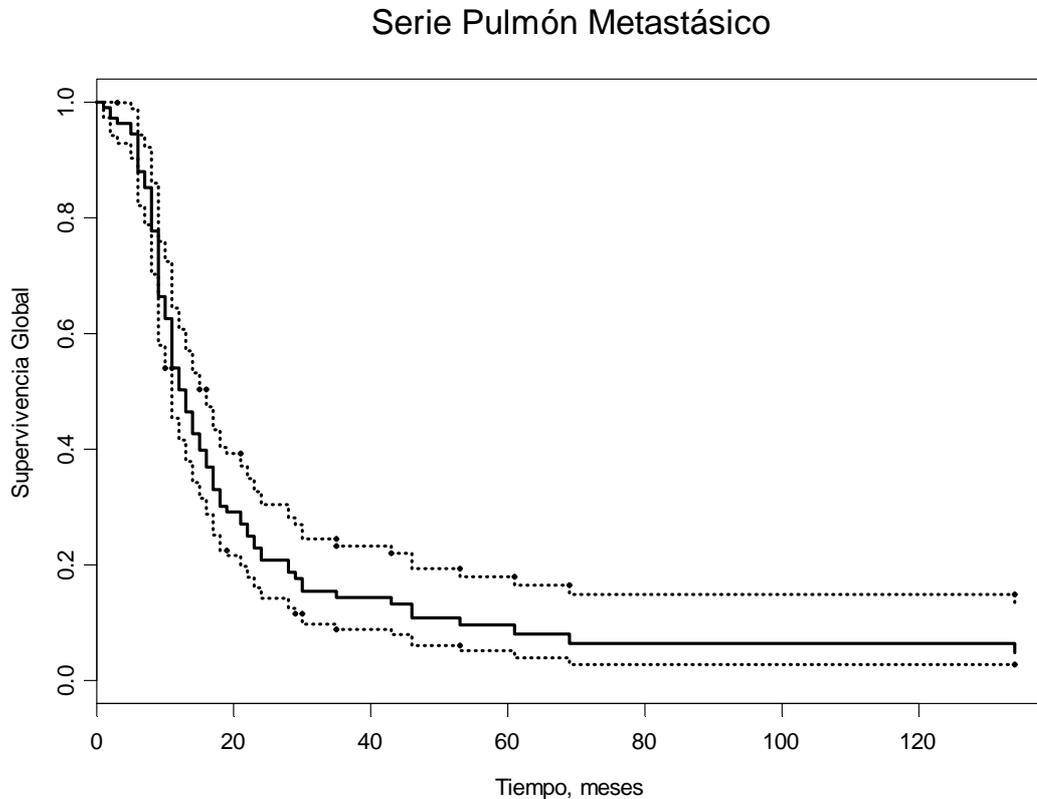
*Estudio de la supervivencia en carcinoma no microcítico, enfermedad diseminada*

---

Beneficio Clínico $\geq 12m$	
Tratamientos	
QT/RT	15
QT sola	2
EGFR TKI	9
QT + RT SNC	1
QT/HIPEC	1
Episodios (Beneficio 12 m)	
1 episodio	20 (18.3%)
2 episodios	4 (3.7%)
3 episodios	1 (0.9%)

---

**Figura 3. Supervivencia carcinoma no microcítico de pulmón diseminado**



## 2. CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS DE PULMÓN

Se han tratado 42 pacientes, cuya distribución según estadio de la enfermedad, edad, sexo y lugar de residencia puede verse en la Tabla 12. Los datos de edad y sexo se consideran los habituales en nuestro medio, con predominio en la incidencia del varón sobre la mujer y edad media discretamente inferior a los 60 años. El 50% de los pacientes tenían su residencia a más de 100 Km. No se han separado los grupos según la extensión de la enfermedad porque los tratamientos han sido homogéneos y las series son muy limitadas en número.

Se han tratado 18 pacientes con enfermedad limitada al tórax y 24 pacientes con enfermedad metastático. No hay diferencias significativas entre ambos grupos de enfermos.

*Tabla 12. Carcinoma de células pequeñas de pulmón:  
Características de los pacientes:*

	<b>LIMITADO</b>	<b>AVANZADO</b>
TOTAL	18 (43%)	24 (57%)
Varón	14 (77,8%)	19 (79,2%)
Mujer	4 (27,2%)	5 (20,8%)
EDAD media (rango)	59.5 (49-72)	58.5 (40-74)
<60 a	9 (50%)	14 (58.3%)
61-70 a	5 (27.8%)	6 (25%)
>70 a	4 (22.2%)	4 (16.7%)
Lugar de Residencia		
Alicante	7 (38.9%)	10 (41.7%)
Resto España	8 (44.4%)	13 (54.2%)
U.E.	3 (16.7%)	1 (4.1%)

En carcinoma de células pequeñas se observa una elevada tasa de comorbilidad moderada-severa de 45,2% , similar a la obtenida en carcinoma no microcítico de pulmón, predominando las complicaciones cardiorrespiratorias y la presencia de segundos primarios, la mayoría de los cuales está relacionada con el tabaco (4/9).

Tabla 11.

Estudio de la supervivencia en carcinoma no microcítico,  
enfermedad diseminada

### **Estudio de Co-Morbilidad**

Co-Morbilidad Leve	15/42 (35.7%)
Co-Morbilidad moderada/severa	9/42 (45.2%)
No Enfermedad Concomitante	8/42 (21.4)
Segundo Tumor	9/42 (21.4%)
Retinoblastoma	1
Mama	1
Cuerda vocal	1
Piel no melanoma	1
Teratoma Maligno	1
Urotelial Renal	1
Pulmón no Microcítico	1
Vesical superficial	1
Enfermedad cardiovascular	6/42 (14.3%)
IAM	2
AC x FA	2
ACV-Isquemia	2
EPOC severo	3/42 (7.1%)
Nefropatía severa	2/42 (4.8%)
Pancreatitis	3/42 (7.1%)
Hepatitis crónica (HVB, HVC, Cirrosis)	2/42 (4.8%)
Síndrome metabólico	17/42 (40.5%)
Otros	3/42 (7.1%)
Poliomielitis	1
TBC pulmonar	1
Artritis Reumatoide	1

Los pacientes con enfermedad limitada se han tratado con quimioterapia inicialmente, y una vez obtenida la respuesta completa, y siempre antes del 3 ciclo con quimiorradioterapia, prosiguiendo la quimioterapia después de la irradiación hasta completar 6 ciclos.

**Preguntar a Rosa Cañon las dosis y los campos que se escriben a continuación.** La radioterapia ha consistido en la administración en un curso dividido en dos partes o split, que consiste en la administración de la radiación del volumen tumoral torácico y el mediastino completo hasta la dosis de 40 Gy simultáneamente con el ciclo correspondiente de quimioterapia. Una vez se finaliza esta fase, se hace una interrupción del tratamiento de dos semanas, hasta que vuelve a coincidir un nuevo ciclo de quimioterapia. En la segunda parte de la radioterapia se administra el boost o sobreimpresión del tumor torácico en campo ajustado al volumen tumoral hasta la dosis de 20 Gy de forma simultánea con la radiopprofilaxis holocraneal en 10 fracciones (30 Gy). Este programa permite administrar la radioterapia a dosis completa sin tener que reducir la densidad/intensidad de dosis de la quimioterapia.

Los pacientes con enfermedad extensa han recibido las mismas pautas de quimiorradioterapia en el caso de obtener una respuesta completa.

Las pautas de quimioterapia utilizadas en estos pacientes han sido tres: Platino –Etopósido (PE), Urokinasa asociada a CAV alternando con PEV , y finalmente a PEV asociado a Irinotecan, tal como pueden verse en la Tabla 13.

Tabla 13. Pautas de quimioterapia de carcinoma microcítico

***Pauta PE***

Platino 20 mg/m<sup>2</sup> x 5, VP16 100 mg/m<sup>2</sup> x 5. Cada 3 semanas x 6-8 ciclos.

***Pauta CAV-UK/PEV-UK***

UK 210.000 UI/Kg en infusión de 3 horas durante cada quimioterapia.

CAV: CPA 1000 mg/m<sup>2</sup>, ADR 45 mg/m<sup>2</sup>, VCR 2 mg (DT) x 1d.

PEV: Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> x 5, VP16 100 mg/m<sup>2</sup> x 5, VCR 2 mg (DT) x 1d.

Se administran alternantes cada 3 semanas por 1 año. UK se administra en todos los ciclos.

***Pauta PEV-IRI***

Platino 50 mg/m<sup>2</sup>, VCR 2 mg (DT), IRI 150 mg/m<sup>2</sup> x 1, VP16 120 mg/m<sup>2</sup> x 2

Se administra cada 2 semanas x 12 sesiones.

Los resultados finales del tratamiento del carcinoma de células pequeñas de pulmón están reflejados en la Tabla 14. En enfermedad limitada la remisión completa se asocia a supervivencia libre de recaída superior a 5 años en todos los casos. En enfermedad limitada 10/18 enfermos (55,5%) consiguen una remisión completa, con una tasa más alta de control tumoral con las pautas CAV-UK/PEV-UK y PEV-IRI (7/8, 87,5%). En la enfermedad diseminada la tasa de respuestas completas es escasa (2/19, 10,5%). Los dos enfermos con enfermedad diseminada y larga supervivencia libre de recaída han presentado metástasis exclusivamente cerebrales que han sido tratadas con radioterapia holocraneal asociada a radiocirugía radical.

Tabla 14.

Resultados finales del tratamiento del carcinoma de células pequeñas de pulmón

Pautas de Quimioterapia	PE	PEV/IRI	CAV-UK/PEV-UK
<b>ENFERMEDAD LIMITADA</b>			
Remisión Completa	3/10	2/3	5/5
Progresión	7/10	1/3	0/5
NEDE	2	2	2
MNEDE	1	-	3
<b>ENFERMEDAD DISEMINADA</b>			
Remisión Completa	0/5	1/13	1/6
Progresión	5/5	12/13	5/6
NEDE	-	1	-
MNEDE	-	-	1

Como puede verse en la Tabla 15 la supervivencia media de la enfermedad limitada es prolongada debido a la alta tasa de curación mientras que en enfermedad diseminada los resultados son pobres, con supervivencia global de 13,5 meses. Los enfermos curados han padecido una alta tasa de morbi-mortalidad con aparición de segundo cáncer no microcítico de pulmón.

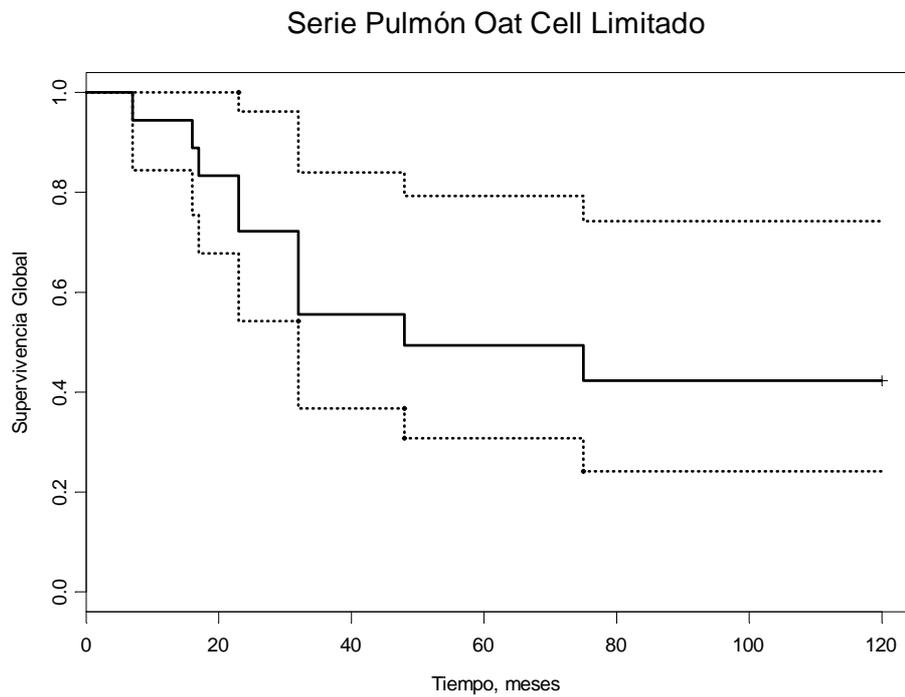
Tabla 15. Resultados finales del tratamiento del carcinoma de células pequeñas de pulmón

	<b>ENFERMEDAD LIMITADA</b>	<b>ENFERMEDAD DISEMINADA</b>
TOTAL (42)	18	24
NED	6 (33.3%)	1 (4.9%) <sup>1</sup>
DNED	4 (11.1%) <sup>2</sup>	1 (4.2%) <sup>1,3</sup>
MUERTOS SCLC	10 (55.5%)	22 (91.6%)
Supervivencia Global		
Media	>47 m (7 - >120)	13.5 m (2 - >120)
SG 2 a	13/18 (72.2%)	5/24 (20.8%)
SG 5 a	5/14 (35.7%)	2/24 (8.3%)

<sup>1</sup> SNC única; <sup>2</sup> Gromerulonefritis lúpica, EPOC 80 años, 2° NSCLC, 2° NSCLC; <sup>3</sup> EPOC/Cardiopatía

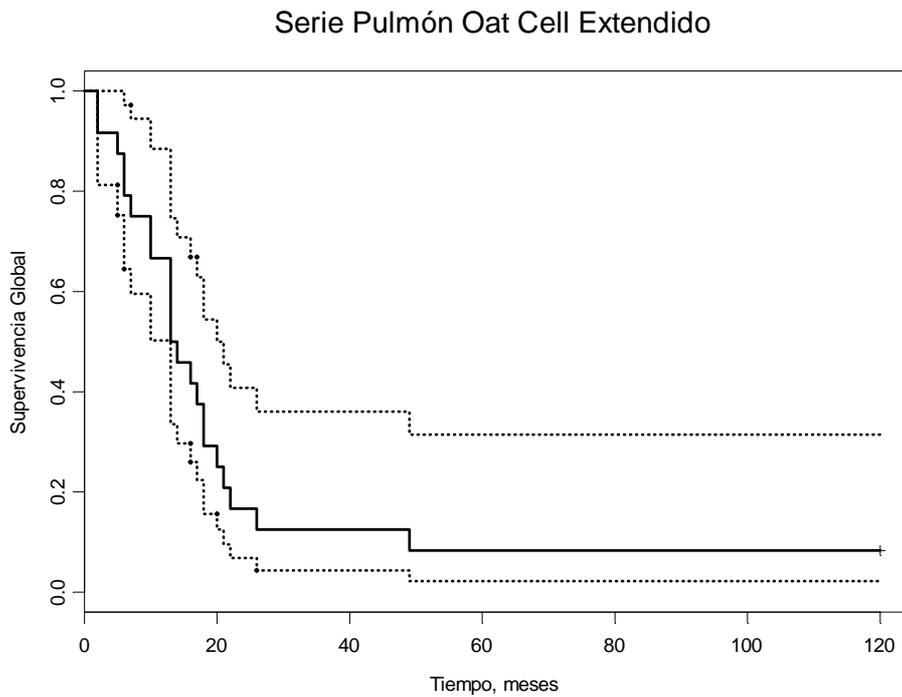
Las curvas de supervivencia muestran los resultados favorables obtenidos con la quimioradioterapia en el cáncer de células pequeñas de pulmón (Figura 4).

Figura 4. Supervivencia actuarial Kaplan Meier de cáncer de células pequeñas de pulmón, enfermedad limitada



La Figura 5 indica la curva de supervivencia en carcinoma de células pequeñas de pulmón diseminado.

Figura 5. Supervivencia actuarial Kaplan Meier de cáncer de células pequeñas de pulmón limitado



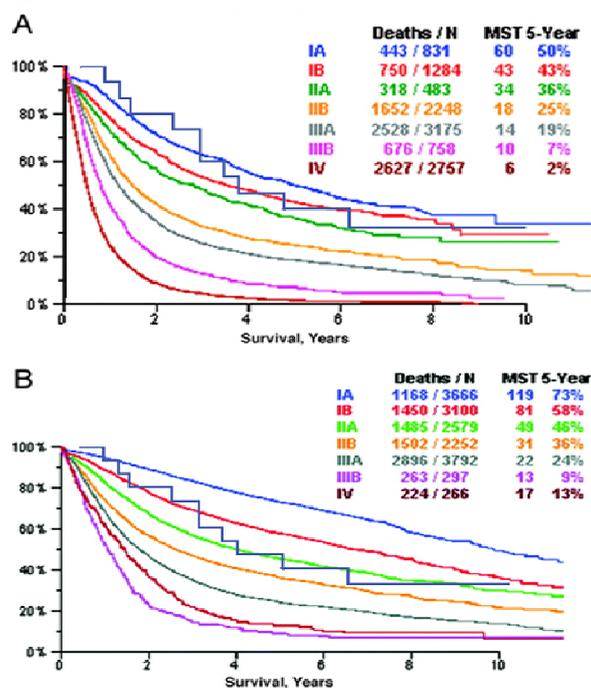
## DISCUSIÓN

Los factores del pronóstico en el cáncer de pulmón son el estado general del paciente, el tipo histológico y el estadio de la enfermedad. Esto es en parte verdadero pero realmente los pacientes con enfermedad metastásica tienen mal estado general y supervivencia pobre, independientemente del tipo histológico, salvo el adenocarcinoma con mutación de EGFR u otros genes descubiertos recientemente (ALK, RET y ROS-1) de los que la mutación ha permitido un tratamiento más eficaz y selectivo con inhibidores de la tirosina-kinasa (Erlotinib, Crizotinib). Por este motivo ha de ser una prioridad encontrar nuevas claves de tratamiento más eficaces.

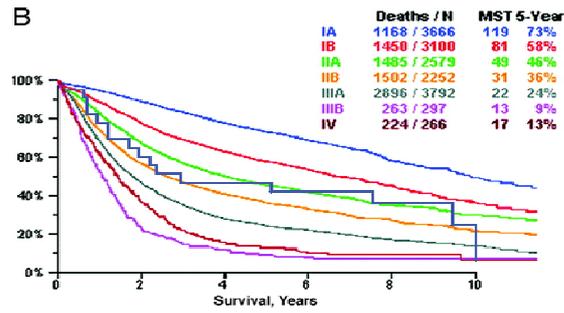
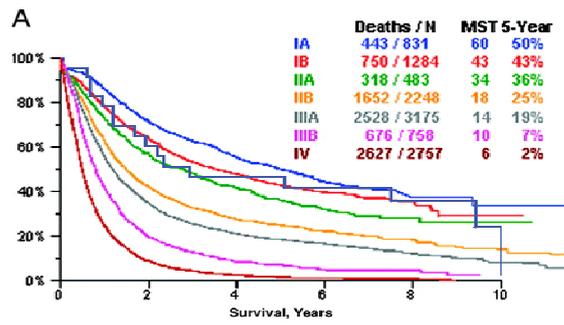
Por otra parte se propone que en el cáncer de pulmón localizado un criterio pronóstico de gran importancia actualmente es el tratamiento multimodal. Los datos de estas series parecen sugerir que la quimioradioterapia es capaz de mejorar los resultados en el cáncer localizado, microcítico y no microcítico, cuando se emplea de forma radical y de forma precoz. Las curvas de supervivencia en cáncer de pulmón no microcítico en estadios IIB, IIIA y IIIB de estas series muestran resultados muy similares.

A continuación se muestran las curvas de supervivencia (Figuras 6-8) superpuestas en las disponibles en la más reciente literatura (11) que recogen la última modificación del estadiaje del cáncer de pulmón, correspondientes al estadio IIB (Figura 6), estadio IIIA (Figura 7) y estadio IIIB (Figura 8). Se superponen con las curvas de la literatura según estadiaje clínico (A) y patológico (B). En todas ellas se constatan los buenos resultados, diferencias tanto mayores cuanto más avanzado es el estadio.

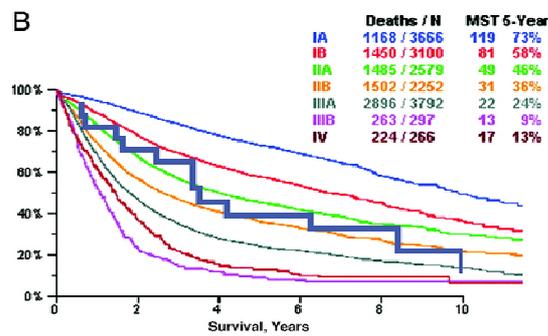
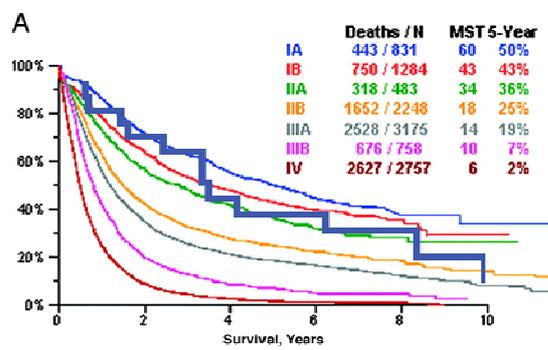
**Figura 6**



**Figura 7**



**Figura 8**



Por otra parte, el abordaje multimodal también proporciona excelentes resultados cuando las metástasis solo afectan al sistema nervioso central, y en ese caso merecen un abordaje radical con intención curativa.

Los resultados de estas series también parecen apuntar a que la quimioterapia basada en platino es superior a otras pautas en el carcinoma no microcítico de pulmón, y que el triplete es superior al doblete. En las pautas de quimioradioterapia no se ha utilizado Gemcitabina en el triplete, que se ha sustituido por Irinotecan, manteniendo paclitaxel y cisplatino. Esa omisión se ha debido a la radiopotenciación de la toxicidad de radioterapia asociada a la utilización de Gemcitabina. La pauta desarrollada, denominada preferencial, con los tres agentes, ha proporcionado resultados que sugieren un efecto antitumoral favorable en la tasa de respuestas y en el control de la enfermedad cuando se han tratado tumores más precoces en estadios IIB, IIIA y IIIB. No hay suficientes datos para efectuar una recomendación firme, pero, tal como puede verse en la Tabla 16, sería conveniente abundar en este triplete.

*Tabla 16. Resultados de la quimioterapia en carcinoma no microcítico estadio I-III*

Pauta	Estadios I-III A	Estadio IIIB	Estadio IV
	Libres de recaída	Respuesta objetiva	Respuesta Objetiva
Doblete Platino	3/9 (33%)	3/7 (42,9%)	8/30 (26,6%)
Triplete Platino varios	2/8 (25%)	2/5 (40%)	13/36 (36,1%)
Triplete preferente	9/14 (64,3%)	4/5 (80%)	22/42 (52,4%)
Inhibidores TK	--	--	14/18 (77,8%)

En el carcinoma de células pequeñas de pulmón los resultados demuestran mayor sensibilidad de la quimioterapia, especialmente en estadio limitado de la enfermedad, y la necesidad de combinar quimioradioterapia sin menoscabo de ninguna modalidad, de forma integrada, consiguiendo mejores resultados del tratamiento. La pauta de quimioterapia asociada a Urokinasa ha sido desarrollada hace unos diez años y se mantienen los resultados favorables. Se ha omitido la Urokinasa después de incorporar Irinotecan, como agente activo frente a este tipo de tumor. Los datos referidos a la pauta convencional con la combinación de Cisplatino-Etopósido han proporcionado una tasa inferior en el control de la enfermedad.

A la vista de los resultados se propone como un objetivo prioritario identificar los fármacos activos frente al carcinoma de pulmón y su administración en primera línea en todos los pacientes con enfermedad metastásica. Recientemente se han obtenido resultados preliminares que sugieren que el perfil de quimioterapia basado en microarrrays de expresión de ARN tumoral puede servir para efectuar una recomendación más ajustada suprimiendo en primera línea los agentes resistentes. Otras alternativas son la investigación de fármacos contra dianas genéticas, que tienen ya una base acreditada en el cáncer de pulmón, donde actualmente se distinguen otras dianas susceptibles de tratamiento: k-ras, B-Raf, Her-2, EGFR, ALK, RET, ROS, entre otras, y que están actualmente en fase de confirmación y validación de resultados. Evidentemente el estudio del perfil genético de la quimioterapia puede ayudar en la selección de estos tratamientos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.
2. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):694.
3. Detterbeck FC, Boffa DJ and Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *CHEST* 2009; 136:260–271.
4. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):620.
5. Sloan JA, Zhao X, Novotny PJ, et al. Relationship Between Deficits in Overall Quality of Life and Non-Small-Cell Lung Cancer Survival. *J Clin Oncol* May 1, 2012:1498-1504.
6. Lipford EH 3<sup>rd</sup>, Eggleston JC, Lillemoe KD, Sears DL, Moore GW, Baker RR, et al. Prognostic factors in surgically resected limited-stage, non-small cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* 1984;8(5):357.
7. Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2468.
8. Naito Y, Goto K, Nagai K, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest.* 2010;138(6):1411.
9. Farray D, Mirkovic N and Albain KS. Multimodality Therapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* May 10, 2005:3257-3269.
10. Asmis TR, Ding K, Seymour L et al. Age and Comorbidity As Independent Prognostic Factors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. *J Clin Oncol* January 1, 2008:54-59.
11. Detterbeck FC, Boffa DJ and Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *CHEST* 2009; 136:260–271.
12. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Pathology and genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC, Lyon, France 2004.
13. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancer into clinical practice. *Ann Oncol*, 2011; 22 (12): 2616-2624.
14. Meyerson M and Carbone D. Genomic and Proteomic Profiling of Lung Cancers: Lung Cancer Classification in the Age of Targeted Therapy. *J Clin Oncol* May 10, 2005:3219-3226.

15. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CLGB 9633 with the cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group and North Central Cancer Treatment Group Study groups. *J Clin Oncol* 2008; 26:5043-5051.
16. Dillman RO, Segren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323:940-945.
17. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer : a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2011;29:3120-3125.
18. Stichcombe TE, Bogart JA. Novel approaches of chemoradiotherapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer. *The Oncologist* 2012 May; 1:682-693.
19. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I- IIIA resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506-5518.
20. Simon GR and Turrisi A. Management of small cell lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *CHEST* 2007;132:324S-339S.
21. Calvo FA, Hidalgo OF, Gonzalez F, et al. Urokinase combination chemotherapy in small cell lung cancer. A phase II study. *Cancer* 1992 Dec 1; 70 (11): 2624-2630.
22. Martinez-Navarro EM, Rebollo J, Gonzalez-Manzano R, et al. Epidermal Growth factor Receptor (EGFR) mutations in a series of non-small-cell (NSCLC) lung cancer patients and response rate to EGFR-specific tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *Clin Trans Oncol* 2011Nov; 13(11):812-818.
23. Rebollo J, Sureda Gonzalez M, Fernandez-Morejon FJ, et al. Microarray genomic expression (MAGE)-based therapy for heavily pretreated patients with metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 3064).