



## Sección IX. Neoplasias broncopulmonares y torácicas

# 70. CARCINOMA BRONCOGÉNICO: QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA Y TRATAMIENTO MULTIMODAL. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

**Julio Sánchez de Cos Escuín.** Servicio de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

**Isabel Utrabo Delgado.** Servicio de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

**Joaquín Cabrera Rodríguez.** Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

**Beatriz Gómez Parra.** Servicio de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

## ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN
- TRATAMIENTO CON QT EN EL CARCINOMA BRONCOPULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CBNCP) NO MICROCÍTICO
- TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN EL CARCINOMA BRONCOPULMONAR MICROCÍTICO (CBM)
- TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN EN SITUACIONES ESPECÍFICAS
- TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

## INTRODUCCIÓN

Aunque se han realizado avances en el diagnóstico temprano con el objetivo de poder realizar la exéresis completa del tumor, todavía la mayoría de pacientes con carcinoma broncogénico (CB) será subsidiaria de tratamiento con quimioterapia (QT), radioterapia torácica (RTT), combinaciones de ambas o nuevas modalidades de tratamiento médico (antiangiogénicos,



inmunoterapia, etc.) que se comentarán más adelante. Las pautas de QT y estos nuevos fármacos se han diversificado mucho y son cada vez más específicas según las características no solo histológicas sino genéticas y moleculares de cada tumor. En este capítulo se presentan por separado las diferentes modalidades terapéuticas y los esquemas de tratamiento de los dos principales grupos, microcítico (CBM) y no microcítico o carcinoma broncogénico de células no pequeñas (CBNCP).

# RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

## Principios de la radioterapia

El tratamiento con radioterapia (RT) tiene como finalidad administrar una dosis terapéutica de radiación sobre el tejido tumoral, limitando la dosis que reciben los tejidos sanos adyacentes a la neoplasia. El resultado de la interacción de las radiaciones ionizantes con los tejidos es un fenómeno biológico, no físico, por tanto, los avances técnicos en la precisión y el manejo de la RT son una herramienta al servicio de la optimización de la respuesta biológica a la radiación (diferenciando entre neoplasias y los tejidos sanos), mejorando la tolerancia y aumentando el control tumoral.

El principal responsable del efecto citotóxico de la radiación sobre las células tumorales es la rotura de ambas hebras de la doble hélice de ADN<sub>1</sub>, conocido como daño letal (DL), por considerarse no reparable por la maquinaria molecular que mantiene íntegro el ADN. El DL impide completar la mitosis por parte de la célula y por ende provoca su destrucción ulterior. La rotura de solo una de las hebras de la doble hélice de ADN (daño subletal, DSL) se considera reparable hasta cierto punto, pues la acumulación de DSL hasta un nivel crítico puede originar un trastorno genético grave que compromete la viabilidad celular. La lesión del ADN pondrá en marcha una cascada de eventos moleculares en muchos niveles del metabolismo celular que llevarán a la compleja expresión de la respuesta tumoral en los fenómenos de repoblación, reparación, reoxigenación, repoblación y radiosensibilización (5R de la radioterapia).

La relación entre la muerte celular inducida por DL, DSL y una dosis dada de radioterapia es de carácter logarítmico y, siguiendo el modelo radiobiológico lineal-cuadrático<sub>2</sub>, es definido en la ecuación siguiente:

$$\text{Dosis biológicamente equivalente (DBE)} = (nd) [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

Donde  $n$  es el número de fracciones de radioterapia,  $d$  la dosis por fracción, el coeficiente  $\alpha$  es el componente de muerte celular debido a la acumulación de DL, el coeficiente  $\beta$  es el

componente de muerte celular debido a la acumulación de DSL. Los coeficientes  $\alpha$  y  $\beta$  son característicos en cada tumor.

El modelo lineal cuadrático es una herramienta de gran utilidad clínica que permite el cálculo de la probabilidad de control de una neoplasia<sup>3</sup> en función de la radiosensibilidad intrínseca y de la dosis de RT administrada y, aún más importante, el diseño empírico de esquemas de RT con distintos fraccionamientos y dosis totales basados en parámetros de supervivencia celular, así como la comparación entre diferentes planes mediante el cálculo de la dosis biológica equivalente (DBE) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Cálculo de la dosis biológica equivalente (DBE) de un tratamiento de radioterapia

**1. Radioterapia convencional:**

$n = 30$  fracciones

$d = 2$  Gy

Relación  $\alpha/\beta = 10$

$$\text{DBE} = (nd) [1+d/(\alpha/\beta)] = 30 \cdot 2 [1+2/10] = 72 \text{ Gy}$$

**2. Radioterapia estereotáctica:**

$n = 3$  fracciones

$d = 20$  Gy

Relación  $\alpha/\beta = 10$

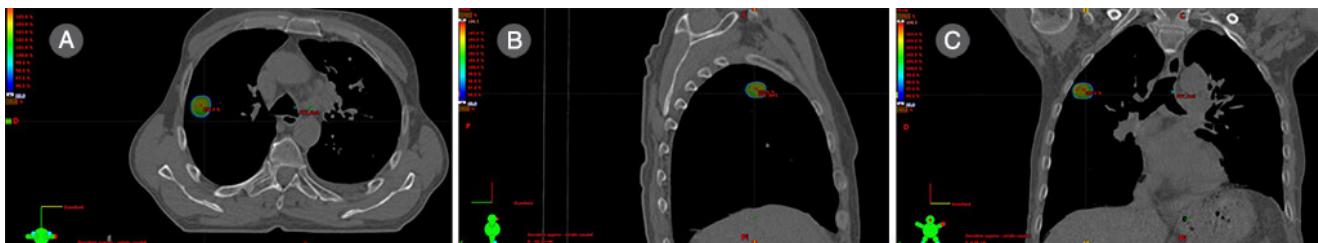
$$\text{DBE} = (nd) [1+d/(\alpha/\beta)] = 3 \cdot 20 [1+20/10] = 180 \text{ Gy}$$

Nota: se observa que para la misma dosis física administrada (60 Gy) el efecto biológico (DBE) debido a impartir una dosis por fracción mayor es superior: 180 Gy vs 72 Gy.

No todos los efectos antineoplásicos de la RT se explican por las lesiones inducidas en el ADN<sup>4</sup>. De hecho, los efectos de la radiación ionizante sobre otras moléculas localizadas en el núcleo y en el citoplasma, tanto de las células tumorales como epiteliales sanas o del estroma tumoral, son de capital importancia por su acción sobre el metabolismo tumoral, la angiogénesis, los mensajeros moleculares de replicación y crecimiento, la capacidad de invasión local y metástasis o el estrés oxidativo, entre otros, pero destacando entre ellos el efecto inmunomodulador<sup>5</sup> asociado a la administración de las dosis altas por fracción típicamente empleadas con la radioterapia estereotáctica (RE)<sup>6</sup>. Se ha postulado que la muerte celular que acontece tras la RT presenta peculiaridades diferentes a la citotoxicidad del tratamiento fraccionado estándar<sup>7</sup>, de modo que tras la irradiación masiva se produce una liberación de antígenos tumorales que son captados por el sistema inmune merced a las células dendríticas, las cuales migran a los ganglios linfáticos donde interaccionan con los linfocitos B y T, activándolos y sensibilizándolos contra la neoplasia irradiada. Puede hablarse de autovacunación tras la RE cuyo efecto no solo es local sobre en el volumen irradiado, sino también a distancia sobre depósitos neoplásicos localizados en otros órganos y que no reciben radiación directa: es el conocido efecto “abscopal”<sup>8</sup>, cuyos mecanismos de funcionamiento íntimo y posibilidades de manipulación clínica son motivo de intensa investigación.

## Radioterapia estereotáctica corporal

La radioterapia estereotáctica corporal (REC), o mejor, SBRT (del inglés *stereotactic body radiation therapy*) es la técnica de RT externa que permite administrar con precisión milimétrica, basada en estereotaxia, una dosis muy elevada (ablativa) de radiación en muy pocas fracciones (típicamente 1 a 5) a un volumen limitado extracraneal; la dosis se concentra envolviendo el blanco exquisitamente y decae con rapidez en la periferia inmediata, dando lugar a una muy limitada exposición de los órganos sanos circundantes<sup>9</sup>. Es un procedimiento muy sofisticado cuyos componentes esenciales para una administración segura y efectiva son<sup>10</sup>: 1) unidades de terapia (aceleradores, unidades robóticas), especialmente diseñadas para administrar SBRT: tasa de dosis, colimación de haces de irradiación, mesa de tratamiento, etc.; 2) capacidad de localización multimodal (TC, PET-TC, RM) del volumen blanco en un sistema de planificación de RT especialmente dedicado; 3) sistema de guía basada en la imagen para la localización tumoral en la unidad de tratamiento; 4) capacidad de manejo y control del movimiento del blanco y los órganos sanos durante la irradiación (intrafracción); 5) inmovilización estricta, consistente, reproducible y confortable del enfermo en la mesa de tratamiento y control del movimiento respiratorio (Figura 1).



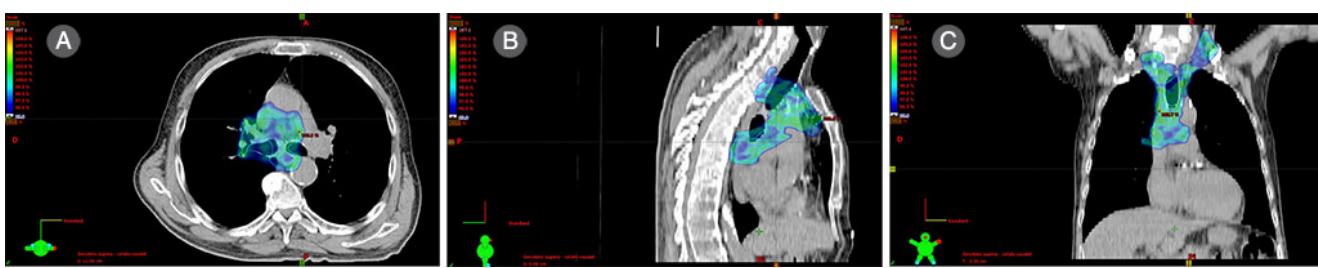
**Figura 1.** Cortes de TC axial (a) sagital (b) y coronal (c) de un tratamiento con radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) de un paciente con adenocarcinoma de pulmón T1 N0 M0 del lóbulo superior derecho. Se administran 3 fracciones de 18 Gy (DBE = 151,2 Gy). La isodosis de referencia (95% en azul) de radioterapia se adapta con precisión a la forma del volumen blanco tumoral (línea).

Cortesía de la Dra. González Ruiz, Hospital Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

## Radioterapia de intensidad modulada

La introducción de la TC en el proceso de planificación de la RT mejoró drásticamente la precisión en la delimitación del volumen blanco de tratamiento y los órganos críticos. La reconstrucción tridimensional permite el diseño de haces de radiación ajustados al contorno tumoral, consiguiendo mejor protección de los órganos sanos (RT tridimensional conformada o RTC). Sin embargo, el ajuste de las líneas de isodosis a la forma del volumen cuando esta es muy compleja, por ejemplo concavidades rodeando órganos críticos, resultaba subóptima. El desarrollo de algoritmos de cálculo computarizados dio lugar a una nueva técnica denominada

radioterapia de intensidad modulada, mejor conocida por el acrónimo IMRT (del inglés *intensity-modulated radiotherapy*)<sup>11</sup> (Figura 2). Con IMRT se genera una dosimetría que “esculpe” la dosis ajustándola a la forma del volumen blanco; se incrementa la protección del tejido sano adyacente, merced al empleo de numerosos haces de radiación con diversas incidencias, cada uno diseñado para administrar una intensidad diferente de radiación (haces irregulares, no homogéneos en contraposición a los haces abiertos, de intensidad homogénea estándar).



**Figura 2.** Corte de TC en los planos axial (a) sagital (b) y coronal (c) de un tratamiento mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT) de un paciente con carcinoma epidermoide de pulmón TX N3 M0. Se prescribió una dosis de 60 Gy en 30 fracciones de 2 Gy junto con quimioterapia concurrente. Obsérvese que, pese a la complejidad del volumen (irradiación mediastínica prácticamente completa más el nivel 1 derecho y la región supraclavicular izquierda), las curvas de isodosis se ajustan al contorno (línea). Cortesía de la Dra. González Ruiz, Hospital Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Las ventajas de la IMRT son: 1) superior conformación de las dosis al volumen blanco y mejor protección de los órganos sanos; 2) capacidad de generar planificaciones no homogéneas para adaptar el nivel de dosis al riesgo, por ejemplo aumentando dosis sobre el tumor macroscópico y disminuyéndola en las zonas de afectación subclínica (*dose-painting*); 3) ajustar la dosimetría inicial en función de la respuesta a lo largo del tratamiento (RT adaptativa). La combinación de IMRT con los métodos de control de los movimientos respiratorios (crítico en el manejo del cáncer de pulmón) se conoce como radioterapia 4D<sup>12</sup>, porque incluye la dimensión tiempo (ciclo respiratorio) en la planificación y ejecución de la RT, y mejora aún más la precisión del tratamiento al disminuir el nivel de incertidumbre incorporada en la dosimetría<sup>13</sup>.

## Radioterapia para el tratamiento del carcinoma broncopulmonar de células no pequeñas (CBNCP)

### Resultados clínicos con SBRT

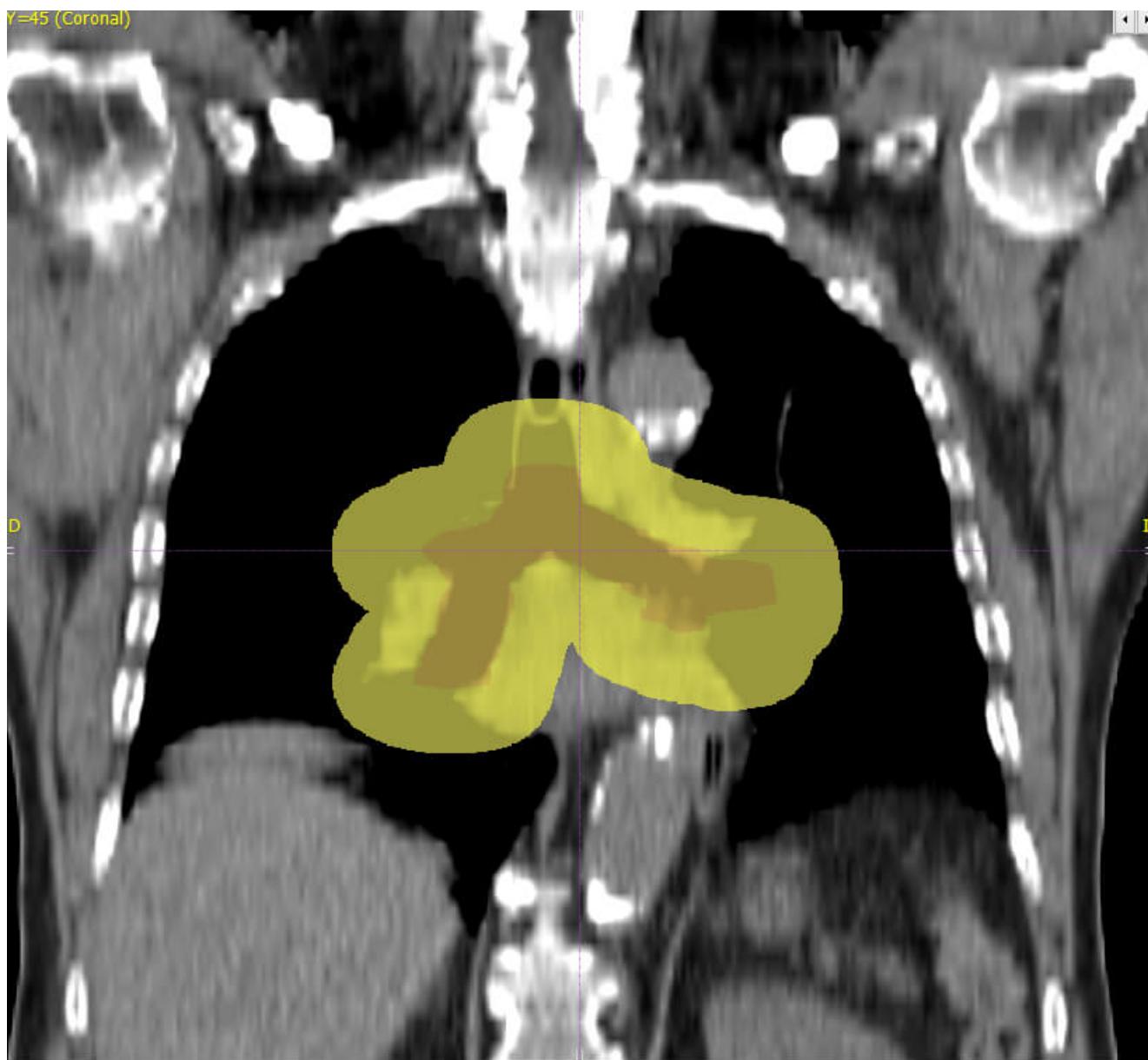
Los cálculos radiobiológicos predicen que para conseguir un control tumoral de más del 90% deben administrarse una DBE superior a 100 Gy<sup>14</sup>. Típicamente un tratamiento radical estándar de 60 Gy equivale a una DBE de 72 Gy (control local  $\leq 20\%$ ) La aparición de la tecnología

SBRT en el tratamiento del cáncer de pulmón permitió alcanzar con seguridad y eficacia esos niveles de dosis (y demostrar la exactitud del modelo LQ). La SBRT, con más de 20 años de experiencia acumulada en su uso, se ha desarrollado, difundido e implantado con solidez y se considera ya una técnica estándar en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico T1 – T2 (< 5 cm) N0 M0 inoperable localizado a más de 2 cm del árbol traqueobronquial: tumor “periférico”. Está por definir el esquema óptimo de tratamiento, y se debate tanto el número de fracciones (se preconiza el empleo de 1-3) como la dosis impartida en cada una de ellas y la dosis total; se considera indispensable alcanzar una DBE mínima de > 100 Gy, pero es posible un beneficio adicional si se escala hasta DBE de 160 Gy, sobre todo en el estadio T2<sup>15</sup>. La SBRT pulmonar es segura en presencia de comorbilidades a cualquier edad<sup>16,17</sup> o con función pulmonar muy deteriorada<sup>18</sup>. No es imprescindible la confirmación histológica de neoplasia para recibir SBRT siempre y cuando se cumplan criterios radiológicos y metabólicos de malignidad<sup>19</sup>.

Dos situaciones clínicas resultan especialmente controvertidas: 1) el tratamiento de los tumores localizados en las inmediaciones o en contacto con el árbol traqueobronquial, tumores “centrales”, y 2) la indicación de SBRT en pacientes operables.

## **SBRT para tumores centrales y ultracentrales**

Se denominan tumores “centrales” a los localizados a menos de 2 cm de distancia del árbol bronquial proximal (ABP) acorde con la definición incluida en el protocolo del ensayo clínico del grupo cooperativo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) RTOG 0236<sup>20</sup> (Figura 3). Son tumores “ultracentrales” los que contactan directamente con la tráquea o el árbol bronquial proximal<sup>21,22</sup>. La experiencia inicial en el tratamiento con SBRT de los tumores “centrales” mediante los protocolos para localizaciones periféricas demostró una alta toxicidad, incluyendo muertes debidas a complicaciones<sup>23,24</sup>. La modificación de los esquemas de SBRT hacia pautas más fraccionadas con dosis por sesión menores, por ejemplo 7,5 Gy x 8 fracciones o 10 Gy x 5 fracciones, manteniendo la DBE radical sobre el tumor, reveló que era posible mantener un excelente control local con mínima toxicidad. En una revisión de la literatura<sup>25</sup> (Tabla 2) se concluyó que la supervivencia no difería entre los pacientes con tumores “centrales” o “periféricos”; la mortalidad en el tratamiento de tumores “centrales” se estimó en el 2,7%, pero disminuía al 1% en las series que emplearon criterios más restrictivos respecto a la dosis que pueden recibir los órganos críticos.



**Figura 3.** Representación coronal en TC del árbol bronquial proximal (ABP) en rojo y la zona de seguridad circundante de 2 cm en todas direcciones. Siguiendo las directrices de los protocolos de la RTOG (20), el ABP está compuesto por los 2 cm más distales de la tráquea, la carina, ambos bronquios principales, el bronquio intermedio y los bronquios de los lóbulos superiores, medio, lingual e inferiores. Todos los tumores localizados a menos de 2 cm de distancia del ABP (área en amarillo) se definen como tumores centrales.

**Tabla 2.** Comparativa entre DBE y número de casos con toxicidad mortal o grave en series de pacientes con tumores centrales definidos según los criterios RTOG 0813

DBE Gy, tejido sano ( $\alpha/\beta = 3$ )	Número de tumores centrales tratado	Toxicidad mortal (n)	Toxicidad grave no mortal (n)
240	9	1 EB	2 BE
217	63	1 H	1 N, 1 P

**Tabla 2.** Comparativa entre DBE y número de casos con toxicidad mortal o grave en series de pacientes con tumores centrales definidos según los criterios RTOG 0813

460	22	3 N, 1 H, 1 D	1 A, 1 N, 2 DP, 1 As
174	20	1 FB	1 N
217	21	1H	1 EB, 1 D
117	24	0	0
360	17	1 EB	4 N, 2 T
240	47	1 EB	1 D

As: ansiedad; D: disnea; DBE: dosis biológica equivalente; DP: derrame pleural; EB: estenosis bronquial; FB: fistula bronquial; H: hemoptisis; N: neumonía/neumonitis; P: pericarditis; T: tos.

Basado en Senthil et al.<sup>25</sup>.

## SBRT en pacientes operables

La población de pacientes tratados con SBRT está constituida casi exclusivamente por enfermos inoperables debido a edad avanzada y comorbilidades graves que contraindican la cirugía (20-30% aproximadamente de los diagnosticados en estadio I). Los enfermos disponen ahora de un tratamiento que consigue un alto control local ( $> 90\% \text{ vs } 30-80\%$ ) y supervivencias superiores ( $60-95\% \text{ vs } 16-57\%$  a los 3 años) con mínima toxicidad comparada con la RT convencional, aguda y crónica<sup>26</sup>. Es lógico preguntarse si estos resultados son reproducibles en una población más joven y sana, como la que habitualmente recibe cirugía como tratamiento de elección. La comparación ideal entre ambos tratamientos solo puede hacerse cuando las dos poblaciones sometidas a estudios son idénticas; la comparación retrospectiva de series radioterápicas y quirúrgicas siempre estará contaminada por sesgos no controlables en el análisis estadístico. Hay en marcha estudios prospectivos comparativos para dilucidar la cuestión del papel de la SBRT en pacientes operables. Mientras tanto, disponemos de tres publicaciones de ensayos prospectivos sobre el empleo SBRT en pacientes operables: *Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG) 0403*<sup>27</sup>, RTOG 0618<sup>28</sup> y el análisis conjunto de los ensayos STARS y ROSEL<sup>29</sup>. Los dos primeros ensayos<sup>27,28</sup> no cuentan con brazo control quirúrgico; el control local y la supervivencia reportada fueron del 85,4% y 76,5% a 3 años y del 96,2% y 56,1% a 4 años, respectivamente. Los ensayos STARS y ROSEL<sup>29</sup> contaban con dos brazos de tratamiento: SBRT vs lobectomía más linfadenectomía mediastínica; ninguno de los dos completó el reclutamiento programado y se cerraron prematuramente. La supervivencia general resultó mejor en el brazo SBRT que en el quirúrgico (95% vs 79% a 3 años,  $p = 0,03$ ). El control local y la supervivencia libre de recidiva fueron idénticas (96% vs 100% y 86% vs 80%, respectivamente). En ninguno de los tres ensayos se apreció toxicidad grave de grado 4 o 5. La supervivencia y el control local de los tres estudios son comparables a las informadas en el ensayo ACOSOG Z0030<sup>30</sup>: 76,2% y 95% a 3 años; en este estudio también se demuestra



que si la estadificación preoperatoria mediastínica es negativa, la linfadenectomía no mejora la supervivencia respecto a la biopsia ganglionar mediastínica (medianas de supervivencia: 8,5 vs 8,1 años), confirmando la seguridad de la omisión de irradiar el mediastino cuando se emplea SBRT. Los estudios comparativos de toxicidad y calidad de vida entre series quirúrgicas y radioterápicas sugieren una superioridad significativa de la SBRT sobre la cirugía<sup>31,32</sup>.

En conclusión, los datos disponibles apoyan que la SBRT es eficaz y segura en pacientes operables, con mejor perfil de toxicidad y calidad de vida; los estudios en marcha aportarán información definitiva.

## Radioterapia en el tratamiento de los estadios avanzados

### Fraccionamiento y dosis total

El tratamiento del carcinoma broncopulmonar de células no pequeñas (CBNCP) avanzado inoperable o irresecable es la combinación simultánea de QT basada en platino más RT. El metaanálisis de Auperin<sup>33</sup> demostró la superioridad del tratamiento concomitante, comparado con el secuencial, en las siguientes variables a los 3 y 5 años de seguimiento: supervivencia global (23,8% vs 18,1% y 15,1 vs 10,6%), supervivencia libre de progresión (16% vs 13,1% y 11,6 vs 9,4%) y progresión locorregional (34,1% vs 28,1% y 35% vs 28,9%). Pese a la evidencia previa de un claro efecto del nivel de dosis de RT torácica sobre el control local<sup>14</sup> el ensayo fase 3 RTOG 0617 reveló, inesperadamente, que el uso de quimiorradioterapia con escalada de dosis de RT hasta 74 Gy con fraccionamiento convencional (2 Gy/fracción) empeoraba la supervivencia respecto al grupo control tratado con 60 Gy (20,3 meses vs 28,7 meses)<sup>34</sup>. Los motivos de estos resultados no están claros<sup>35</sup>: por una parte, el brazo control mostró una supervivencia mejor de la esperada; por otra, los enfermos tratados hasta 74 Gy recibieron una dosis mayor sobre esófago y pulmón. No se descarta el papel deletéreo de la repoblación tumoral acelerada durante la administración de un esquema de tratamiento más prolongado de lo habitual. Un metaanálisis reciente ha confirmado el efecto negativo en la supervivencia del aumento de dosis de RT junto con QT<sup>36</sup> debido al aumento de toxicidad.

Sin embargo, la RT radical torácica empleada sin QT y a dosis totales superiores a la estándar sí ha demostrado mejorar la supervivencia<sup>36,37</sup> sin que se aprecie el efecto techo a partir del cual no hay beneficio por la escalada de dosis.

### Radioterapia de intensidad modulada

Los avances técnicos en la administración de RT torácica han supuesto una mejora en la supervivencia del CBNCP avanzado; según registros poblacionales<sup>38,39</sup>, la supervivencia a 3 y 5 años de los tratados con técnicas de RT conformada (RTC o radioterapia de intensidad



modulada [IMRT]) es superior a la de los tratados con técnicas convencionales: 22% *vs* 19% y 14% *vs* 11%, respectivamente ( $P < 0,0001$ ), y se aprecia una mejoría en la supervivencia mediana y a los 5 años cuando se emplea IMRT en lugar de RTC en los estadios T3 y T4 (14,6 meses *vs* 7,2 y 19,9% *vs* 13,4%, respectivamente,  $p = 0,021$ ).

Existe un número limitado de publicaciones de carácter retrospectivo<sup>40</sup> que sugieren potenciales beneficios en la mejora de la supervivencia y la disminución de la toxicidad radio inducida. El estudio RTOG 0617 ha proporcionado datos controlados, prospectivos y multicéntricos para realizar un contraste entre técnicas, minimizando sesgos de selección. En el ensayo RTOG 0617, los enfermos podían recibir RT torácica mediante IMRT o RTC a discreción del centro (variable no aleatorizada, pero sujeta a estratificación). Un análisis secundario<sup>41</sup> sobre la influencia en los objetivos del estudio de las técnicas utilizadas para la RT demostró que, aunque no había diferencia en la supervivencia global según la técnica de tratamiento, los tratados con IMRT recibieron una menor dosis pulmonar y sufrieron menor incidencia de neumonitis grado 3 en comparación con los tratados con RTC. La toxicidad cardíaca también fue menor en los pacientes tratados con IMRT, relacionándose el volumen de corazón que recibía una dosis de más de 40 Gy con una mayor mortalidad. La calidad de vida de los pacientes tratados con IMRT también fue mejor<sup>42</sup>.

En conclusión, el esquema de RT estándar para los tratamientos concomitantes es la administración de 60 Gy en 30 fracciones de 2 Gy/día sobre la enfermedad clínica sin irradiación electiva de mediastino no afectado, preferiblemente con IMRT y control de los movimientos respiratorios; es indispensable un estricto control de calidad tanto de la planificación como de la ejecución del tratamiento<sup>43</sup>.

### **Radioterapia radical exclusiva**

Los enfermos que no están en condiciones de recibir el tratamiento concurrente (por comorbilidades o mala función pulmonar) pero que gozan de un aceptable estado general, se beneficiarán de esquemas de RT acelerada (aumento de dosis por fracción y disminución de la duración total del tratamiento), ya sea de modo secuencial o como tratamiento exclusivo. Son seguros y eficaces esquemas de 2,67-2,75 Gy por fracción hasta alcanzar 55-66 Gy<sup>44</sup>.

En ningún caso hay papel para la irradiación craneal profiláctica en el tratamiento del CBNCP<sup>45</sup>, pues, aunque disminuye el riesgo de metástasis cerebrales, puede empeorar la supervivencia y aumentar la toxicidad neurológica.

### **Cáncer resecable. Radioterapia preoperatoria y postoperatoria**

## Radioterapia preoperatoria

El empleo de RT en los esquemas neoadyuvantes del cáncer de pulmón resecable se ha asociado a un aumento de las respuestas patológicas y del control local. No se ha podido demostrar beneficio en la supervivencia debido a la ausencia de estudios con suficiente poder estadístico<sup>46,47</sup>.

Los esquemas de RT empleada en los ensayos clínicos han sido muy variados: fraccionamiento estándar a 2 Gy/fracción y tratamientos hiperfraccionados (dos fracciones al día), alcanzándose en cualquier caso dosis equivalentes a 50 Gy en la mayoría de los casos sin que se haya encontrado una ventaja clínica entre los diferentes esquemas de tratamiento. La recomendación actual es administrar una dosis total entre 45-50 Gy con fraccionamiento estándar. Dosis mayores se asocian a mayor índice de toxicidad y complicaciones perioperatorias.

## Radioterapia postoperatoria

El papel de la RT postoperatoria no está definido. Estudios poblacionales sugieren un beneficio para los enfermos pN2 o tras resección R1<sup>48,49</sup>. La decisión de tratar a un paciente debe asentarse en una discusión multidisciplinaria. Se recomienda emplear la guía del protocolo del ensayo LungART<sup>50</sup> para la delimitación de volúmenes de tratamiento y dosis a emplear (54 Gy con fraccionamiento estándar). En caso de presencia de extensión extracapsular o bordes afectos, se recomienda aumentar la dosis en las áreas de riesgo hasta 60 Gy con o sin QT simultánea.

## Radioterapia paliativa en la enfermedad avanzada

### Metástasis cerebrales

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de metástasis cerebrales (MC); las MC son la localización más frecuente de diseminación a distancia en el cáncer de pulmón, el 30-50% de los enfermos las desarrollarán durante la evolución de su enfermedad. La supervivencia habitual es de 2-6 meses, inferior a la encontrada en otras neoplasias<sup>51</sup>.

El manejo es complejo. Los factores que influyen en el pronóstico y, por tanto, en la elección del tratamiento<sup>52,53</sup> son la edad, la situación funcional, el número de metástasis cerebrales, la presencia de metástasis en otros órganos, el control del primario pulmonar y, más recientemente, la presencia de mutaciones en EGFR y ALK<sup>54</sup>. El análisis multivariante de la combinación de los factores clínicos en pacientes incluidos en los ensayos de la RTOG para el tratamiento de las MC clasifica a los enfermos en grupos pronósticos en función del tipo de análisis empleado: análisis de particiones recursivas (RPA, *Recursive Partitioning Analysis*) o

*Graded Prognostic Assessment (GPA)* (Tablas 3 y 4), por lo que son las herramientas ideales para adaptar el tratamiento a la situación del paciente.<sup>54'55</sup>.

**Tabla 3.** Análisis de particiones recursivas. Análisis multivariante para la supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales

Clase	Características	Mediana de supervivencia
Clase I*	IK ≥ 70% Edad < 65 años Tumor primario controlado Sin metástasis extracraneales	7,1 meses
Clase II**	IK ≥ 70% Edad ≥ 65 años Tumor primario no controlado Presencia de metástasis extracraneales	4,2 meses
Clase III	IK < 70%	2,3 meses

\*Deben cumplirse todas las características.

\*\*Debe cumplirse: índice de Karnofsky ≥ 70% más alguna de las otras características.

IK: índice de Karnofsky.

Basado en Gaspar et al. (52). Clasifica a los enfermos en 3 grupos pronósticos.

**Tabla 4.** Puntuación según criterio *Graded Prognostic Assessment*

Factor pronóstico	0	0,5	1
Edad (años)	> 60	50-60	< 50
IK	< 70	70-80	90-100
MEC	Presentes	-	Ausentes
Número MC	> 3	1-3	1

Nota: análisis multivariante para pronosticar la supervivencia de los enfermos con metástasis cerebrales. Cada factor puntuá de 0 a 1 según el dato que corresponda al caso (de peor a mejor pronóstico). La suma total clasifica al paciente en uno de los 4 grupos: medianas de supervivencia en meses según puntuación GPA: 0-1 = 3; 1,5-2 = 5,5; 2,5-3 = 9,4; 3,5-4 = 14,8.

IK: índice de Karnofsky; MC: metástasis cerebrales; MEC: metástasis extracraneales.

Basado en Sperduto et al.<sup>53</sup>.

Los enfermos no candidatos a radiocirugía o cirugía (clases RPA II y III, Tabla 3) suelen recibir RT craneal paliativa según la evidencia de estudios retrospectivos. Sin embargo, muy recientemente se ha publicado el único estudio<sup>56</sup> diseñado con poder estadístico suficiente para detectar una diferencia en supervivencia o calidad de vida entre pacientes con CBNCP (clases II y III) tratados con RT holocraneal (20 Gy en 5 fracciones) o terapia de soporte con dexametasona. No se encontró ventaja de la irradiación sobre el brazo control en ninguna de las dos variables (supervivencia mediana: 9,2 vs 8,5 semanas, respectivamente). Solo en los enfermos menores de 60 años se apreció una mejor supervivencia si recibían RT.

Los pacientes incluidos en los grupos pronósticos mejores, según la clasificación RPA y GPA, se benefician de un tratamiento más agresivo local con radiocirugía o con resección más RT postoperatoria<sup>51</sup>. Los candidatos ideales a radiocirugía son aquellos con índice de Karnofsky > 70% y 1-3 metástasis menores de 4 cm de diámetro no adyacentes a órganos neurológicos críticos (p. ej., quiasma óptico o tronco del encéfalo). El control local es superior al 80% y la incidencia de efectos adversos, inferior al 15%. No se ha demostrado un beneficio al añadir RT holocraneal a la radiocirugía; aunque si aumenta el control local también lo hace la toxicidad y disminuye la calidad de vida<sup>57-58</sup>. En función del tamaño tumoral se administran 15-24 Gy en una sola fracción. Una alternativa al deterioro cognitivo asociado a la irradiación holocraneal es proteger el hipocampo mediante IMRT<sup>59</sup> datos preliminares sugieren menor toxicidad manteniendo el control intracraneal.

Tras cirugía cerebral, el 20% de los pacientes presentan tumor residual en la resonancia magnética (RM). Estudios aleatorizados han demostrado superioridad de la administración de RT holocraneal postoperatoria en la cirugía sola<sup>51</sup>. Habitualmente se administran 30-35 Gy en 10 o 15 fracciones a todo el holocráneo. Es controvertido el empleo de una RT más restringida sobre el volumen tumoral residual posquirúrgico (con radiocirugía o con RT fraccionada) en lugar de la irradiación craneal completa.

### **Metástasis cerebrales en pacientes con mutaciones EGFR y ALK**

La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes con EGFR mutado tratados con erlotinib es del 30% a los 3 años y el riesgo acumulado se acerca al 90% a los 5 años en aquellos con mutación en el exón 21 y al 60% si la mutación es en el exón 19<sup>60</sup>. Más del 80% de las progresiones cerebrales acontecen después de una recaída extracraneal previa (el lugar más frecuente de fracaso se localiza en el sitio afecto inicialmente). La mediana de supervivencia de los pacientes que desarrollan MC bajo tratamiento con inhibidores tirosina-cinasa (TKi) es de aproximadamente 1 año, pero en los enfermos TKi *naïve* que desarrollan MC es aún mayor: 30 meses<sup>61</sup>.

La supervivencia de los enfermos con metástasis cerebrales y EGFR mutado es mayor si reciben RT, radiocirugía o RT holocraneal (RTH), conjuntamente con TKi<sup>61-62</sup>, sin aumento de la toxicidad respecto a los pacientes sin terapia TKi<sup>63</sup>. El manejo radioterápico debe ir encauzado a limitar la toxicidad crónica; en estos casos, la radiocirugía que se ha mostrado segura incluso con 10 metástasis cerebrales<sup>53</sup> o la RTH con protección del hipocampo<sup>59</sup>, con el fin de preservar las células progenitoras neurales localizadas en esa área, son las mejores opciones. Se ha desarrollado un índice pronóstico basado en el perfil molecular, que deber ser validado como herramienta para la selección de pacientes<sup>55</sup>.



## SBRT en el estado oligometastásico

El estado oligometastásico (EOM) fue postulado por primera vez por Hellman<sup>64</sup>. Se aplica a pacientes con enfermedad metastásica y baja carga tumoral (hasta 3 o 5 lesiones); representa un estado intermedio entre la enfermedad localizada y la diseminación tumoral generalizada y se asocia a mejor pronóstico. Los estudios iniciales sugieren que las terapias locales agresivas tanto sobre el primario como sobre las metástasis, asociadas a las nuevas terapias sistémicas (terapias dirigidas e inmunoterapia), pueden deparar larga supervivencia<sup>65-66-67</sup>. En ausencia de ensayos comparativos aleatorizados, los resultados de dos metaanálisis<sup>68-69</sup> sugieren que el tratamiento a dosis altas de RT en EOM se asocia a una supervivencia a 5 años del 47,8% en caso de enfermedad metacrónica y del 36,2% en la sincrónica. En uno de ellos<sup>69</sup> se encontró que el tratamiento radical torácico (al menos 40 Gy) en EOM se asocia a una mejora significativa de la supervivencia a 4 años (12% vs 2%) en pacientes que no reciben RT torácica.

La potenciación de SBRT sobre la inmunoterapia abre una perspectiva en el tratamiento del paciente avanzado. No hay guías definitivas para la selección de pacientes.

# TRATAMIENTO CON QT EN EL CARCINOMA BRONCOPULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CBNCP)

## Introducción

Este apartado se centra preferentemente en pacientes con estadio IV, pero las pautas que aquí se exponen pueden ser aplicables también a otros con estadios TNM inferiores (IIIa, IIIb y IIIC) que, por diversas circunstancias, no se consideren candidatos a modalidades de tratamiento combinado con QT y RTT.

La planificación del tratamiento requiere la evaluación cuidadosa de factores dependientes del paciente y del tumor. Entre los primeros deben destacarse: 1) los síntomas y la gravedad de estos, ante la posible necesidad de medidas paliativas urgentes (v. apartado de tratamiento sintomático); 2) la comorbilidad, especialmente de tipo cardiorrespiratorio. La evaluación de la función respiratoria con espirometría y prueba de difusión es necesaria cuando se contemple la posibilidad de RTT. También es útil una evaluación funcional de otros órganos (corazón, riñón, hígado, etc.); 3) el estado general o *performance status* (PS), evaluable mediante diversas escalas; una de las más empleadas es la ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Tabla 5), de gran valor para orientar el tratamiento; 4) la edad, que, aunque no determinante, debe

tenerse en cuenta por la mayor vulnerabilidad frente a los efectos tóxicos de la QT en ancianos; 5) la actitud del paciente frente a la enfermedad: mientras que algunos aceptan medidas agresivas con riesgo de efectos tóxicos importantes a cambio de posibles beneficios modestos en la supervivencia, otros adoptan actitudes más conservadoras y pasivas, y 6) otros parámetros, como la pérdida de peso superior al 5% del peso corporal y el género masculino implican peor pronóstico.

**Tabla 5. Evaluación del *Performance Status*. Escala ECOG**

GRADO 0 – Actividad normal. Capaz de realizar sin limitaciones todas las actividades previas a la enfermedad

GRADO 1 – Ambulatorio y capaz de realizar un trabajo ligero o sedentario (p. ej., trabajo de oficina, actividades domésticas). Existe limitación para actividades que requieren esfuerzo físico

GRADO 2 – Ambulatorio y capaz de atender sus necesidades personales. Incapacidad para las actividades laborales. Encamado (o en butaca) menos del 50% del tiempo diurno

GRADO 3 – Parcialmente limitado para atender sus necesidades personales. Encamado (o en butaca) más del 50%, pero menos del 100% del tiempo diurno

GRADO 4 – Incapaz de atender ninguna de sus necesidades personales. Confinado a la cama o en butaca todo el tiempo

Actualmente hay nuevos fármacos diferentes a la QT (v. más adelante) que están cambiando sustancialmente el paradigma terapéutico del CB, aunque aquella todavía sigue siendo el pilar básico de primera línea en la mayoría de casos<sup>70-73</sup>. La identificación de diversos subtipos de carcinoma broncopulmonar no microcítico es de granx importancia para la selección de la pauta óptima, pues se dispone hoy de nuevos agentes que tienen eficacia solo en algunas estirpes. Por lo mismo, también es necesario detectar la posible presencia de determinadas mutaciones en genes con capacidad para dirigir el crecimiento del tumor (*genes drivers*), como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el gen de fusión EML4-ALK, el ROS-1 u otros más infrecuentes<sup>74-76</sup>. Ciertas mutaciones en estos genes determinan una ganancia de función, de modo que el crecimiento del tumor se hace en buena parte dependiente de las mismas. Y varios inhibidores de estos receptores, de uso oral, como *gefitinib*, *erlotinib*, *crizotinib* y otros (Tabla 6) han demostrado ya eficacia clínica. Se conocen también mutaciones en otros genes que pueden ser dianas terapéuticas relevantes frente a algunas de las cuales hay nuevas drogas eficaces, pero la evidencia a favor de su uso aún no ha sido generalmente aceptada<sup>76</sup>. Asimismo, aunque los métodos analíticos todavía no están suficientemente estandarizados, es necesaria la determinación de receptores, como PD-1 o PD-L1, que son biomarcadores predictivos de eficacia de los nuevos immunoterápicos que se comentarán más adelante.

**Tabla 6.** Inhibidores tirocina-cinasa frente a carcinoma broncogénico de células no pequeñas con mutaciones específicas

Oncogén mutado	Prevalencia en adenocarcinoma de pulmón	Agente inhibidor
<i>EGFR</i>		
Mutaciones comunes (L858R, delección exón 19) Mutación T790M	10-12%*	Dacomitinib, gefitinib, erlotinib, afatinib Osimertinib
<i>EML4-ALK</i>	2-5%	Alectinib, crizotinib, ceritinib
<i>ROS-1</i>	1-2%	Crizotinib, lorlatinib, cabozantinib
<i>BRAF</i>		
(V600E) (Otras mutaciones)	1-2%	Vemurafenib Dabrafenib más trametinib
<i>MET</i>	1-4%**	Crizotinib

\*En mujeres de origen asiático la prevalencia es superior (30-40%).

\*\*Las alteraciones del MET en el exón 4 suceden en más del 10% de los tumores sarcomatoides.

Otros fármacos ya incorporados a la práctica son los antiangiogénicos como *ramucirumab*, *bevacizumab* o *nintedanib*. Se dirigen frente al receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) y, asociados a la QT, han demostrado actividad en pacientes con carcinoma no escamoso. La existencia de HTA mal controlada, hemoptisis importante o de trastornos de la coagulación pueden contraindicar su uso. En los pacientes con buen PS y estirpe no escamosa se aconseja su empleo, aunque debe tenerse especial precaución en caso de asociarse a pautas que puedan provocar trombopenia severa<sup>70,77</sup>.

## Tratamiento inicial

En la mayoría de casos, el primer tratamiento deberá ser una pauta de QT que incluya un derivado del platino (*cisplatino* o *carboplatino*) y algún otro fármaco asociado que dependerá en parte de la estirpe histológica. Junto al platino, entre los más usados frente a los CBNCP escamosos están los taxanos (*paclitaxel*, *nab-paclitaxel*, *docetaxel*), *gemcitabina* y otros menos comunes. Para el adenocarcinoma, un agente especialmente útil por su eficacia y excelente tolerancia es *pemetrexed*, que, sin embargo, no es eficaz frente a los escamosos. Otros como *gemcitabina* o *vinorrelbina* pueden emplearse también en líneas posteriores (Tabla 7)<sup>70</sup>. En caso de adenocarcinoma, la adición de un antiangiogénico, como *ramucirumab*, ha demostrado mejorar los resultados. Debe tenerse especial precaución en caso de hemoptisis severa o trastorno de la coagulación.

**Tabla 7.** Pautas comunes de quimioterapia en el carcinoma broncogénico de células no pequeñas

Combinaciones con derivados del platino (cisplatino o carboplatino)

Cisplatino o carboplatino junto a:

- a) Pemetrexed con o sin bevacizumab\*
- b) Gemcitabina
- c) Paclitaxel
- d) Nab-paclitaxel\*\*
- d) Docetaxel
- e) Vinorelbina
- f) Etopósido

\*Actualmente se considera la pauta inicial preferente, salvo para la estirpe epidermoide, en cuyo caso se usará otra pauta.

\*\*Paclitaxel ligado a albúmina (indicado en caso de hipersensibilidad al paclitaxel).

Actualmente puede haber excepciones a este tratamiento con QT en primera línea: a) cuando se conoce la presencia de una mutación relevante, en cuyo caso, el primer tratamiento será un inhibidor tirosina-cinasa (TK-i): *gefitinib*, *erlotinib* o *afatinib*, en caso de mutación EGFR sensible; *alectinib*, *ceritinib*, *crizotinib* o similares si la mutación se ha observado en el gen EML-4-ALK o en ROS-1 (Tabla 6)<sup>74-76</sup>. Estos fármacos tienen la ventaja de su administración oral y su leve y manejable toxicidad. Se conocen otras mutaciones más infrecuentes para las que hay fármacos útiles aún no aprobados, y cabe esperar que el número de ellas crecerá rápidamente en los próximos años<sup>76</sup>; b) una posible segunda excepción, basada en un relevante ensayo fase III, y apoyada por algunas recomendaciones, puede darse en caso de conocimiento previo de una elevada expresión (> 50%) de receptores PD-L1, biomarcadores predictivos de sensibilidad a los nuevos inhibidores de punto de control inmunitario, siempre que el candidato carezca de contraindicaciones (enfermedad autoinmune que requiere uso de inmunosupresores, corticoesteroides, etc.)<sup>73</sup>. Estos agentes (“*check-point inhibitor*” o “inmunodesbloqueadores”), como *pembrolizumab*, *nivolumab* y otros, parecen superiores en eficacia e inferiores en toxicidad que la QT estándar. Aún se esperan los resultados de nuevos ensayos que permitan consolidar dicha recomendación. Los métodos de determinación de estos biomarcadores (PD-1, PD-L1) todavía no se han estandarizado y su empleo no se ha generalizado<sup>73-76</sup>.

## Duración del tratamiento inicial con QT

En la mayoría de casos se darán 4 o 6 ciclos, salvo que se observe progresión de la enfermedad, en cuyo caso se planteará una pauta alternativa. Si después de 4-6 ciclos se observa remisión parcial o completa o estabilización de la enfermedad con buen control de síntomas, puede optarse por los llamados tratamientos de mantenimiento. Otra opción en caso de respuesta favorable sería suspender el tratamiento y realizar un estrecho seguimiento hasta



detectar recidiva o progresión, en cuyo caso se plantearán otras opciones en función del estado del paciente y del tumor<sup>70'71'77</sup>.

## Tratamiento de mantenimiento

Una vez finalizada la pauta inicial, en ausencia de progresión de la enfermedad, puede optarse por mantener en tratamiento con algún/os fármaco/s ya usados en primera línea u otros diferentes. *Docetaxel*, *gencitabina* y *pemetrexed* pueden prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión en pauta de monoterapia. *Bevacizumab* también puede usarse en este contexto. La mayor experiencia a este respecto se tiene con *pemetrexed*, por su buena tolerancia, aunque, como se ha comentado, no es útil frente a la estirpe escamosa<sup>70</sup>.

La elección entre tratamiento de mantenimiento o un seguimiento estrecho hasta detectar progresión depende de circunstancias diversas como la toxicidad producida por la pauta inicial, la edad y comorbilidad del paciente o la estirpe, que delimita en parte las opciones terapéuticas disponibles.

## Tratamiento en la recidiva o progresión. Tratamientos de segunda y tercera líneas

En aquellos pacientes que han respondido a la pauta de primera línea y han mantenido enfermedad estable durante al menos 6 meses después de finalizada la QT inicial, puede emplearse de nuevo la misma pauta, si el estado clínico del paciente lo permite<sup>70'77</sup>.

En otras circunstancias, el primer tratamiento de segunda línea puede ser la inmunoterapia con un “inmunodesbloqueador” (*nivolumab*, *pembrolizumab*, etc.), si no existen contraindicaciones, como enfermedades autoinmunes, conectivopatías, enfermedades reumatólogicas o necesidad de inmunosupresores. Si el paciente no es candidato a inmunoterapia, deberá evaluarse el uso de monoterapia con otro agente sin resistencia cruzada. En algunos casos, con aceptable estado general, después de la progresión del tumor tras dos líneas de tratamiento, con o sin estos nuevos fármacos, puede plantearse ensayar una tercera línea, generalmente con QT, salvo que se detecte una mutación de nueva aparición, en cuyo caso estaría claramente indicado un inhibidor tirosina-cinasa (TK-i) (Tabla 6).

## Inhibidores tirosina-cinasas. Mutaciones EGFR y otras

Como se menciona más arriba, los pacientes con presencia de mutaciones EGFR sensibles (un



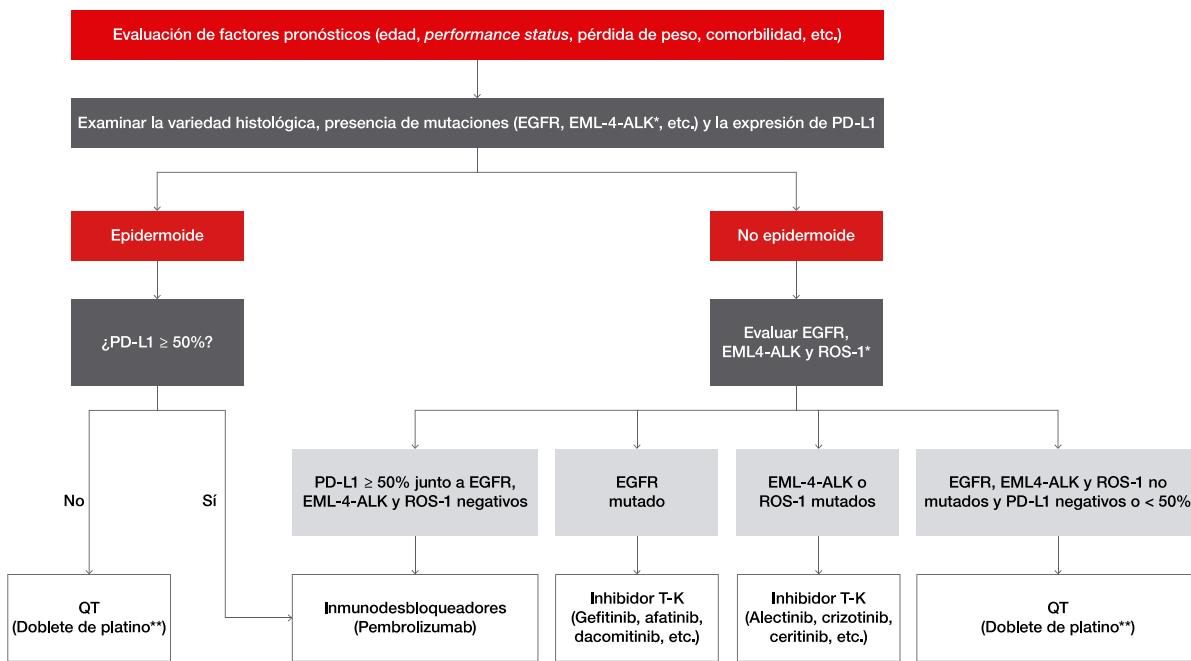
10-12% de casos que ocurren preferentemente en la estirpe adenocarcinoma, en pacientes del género femenino, no fumadores y de raza asiática) son candidatos de entrada a tratamiento con un inhibidor de los receptores mutados. Se dispone hoy de fármacos de 1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> generación. De entrada, se puede comenzar con alguno de 1.<sup>a</sup> línea como *gefitinib*, *erlotinib*, *afatinib*, etc.<sup>73-76</sup>, o mejor de 2.<sup>a</sup> (*dacomitinib*, que recientemente demostró superioridad frente a *gefitinib* en un ensayo aleatorizado<sup>78</sup>). En general, se usan de modo indefinido hasta detectar progresión. Numerosos ensayos aleatorizados han demostrado la prolongación del tiempo libre de progresión y la menor toxicidad de estos fármacos en comparación con QT<sup>73</sup>. Un avance importante ha sido la incorporación reciente de nuevos inhibidores de 3.<sup>a</sup> generación capaces de producir respuestas favorables en caso de que aparezcan resistencias a los primeros TK-s. Entre ellos cabe destacar el *osimertinib*, que produce un 60% o más de remisiones en este contexto (Tabla 8)<sup>79</sup>. Frente a las mutaciones del gen EML4-ALK se dispone de varios agentes eficaces (*crizotinib*, *ceritinib*, etc.) (Figura 4), entre los que cabe destacar *alectinib* por su superioridad frente a *crizotinib*, demostrada en un ensayo aleatorizado<sup>80</sup>.

**Tabla 8.** Tratamientos de mantenimiento o en la recidiva (segunda línea) del carcinoma broncogénico de células no pequeñas

- 1) Evaluar terapia de mantenimiento o suspender tratamiento y realizar seguimiento (v. texto)
- a) Pautas de mantenimiento: evaluar monoquimioterapia con docetaxel, pemetrexed o gemcitabina (hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia al tratamiento)
- b) En caso de recidiva: evaluar *Check-point inhibitors* (*nivolumab*, *pembrolizumab*, *atezolizumab*, etc.)  
(Nota: debe intentarse conocer, mediante inmunohistoquímica, la expresión de PD-L1).  
En los no candidatos a inmunoterapia, evaluar pautas de QT de segunda línea

\*Inhibidor tirosina-cinasa (*gefitinib*, *erlotinib*, *afatinib*, etc.; v. tabla 3).

Nota: la evaluación de estas opciones debe hacerse teniendo en cuenta numerosas circunstancias del tumor, de las pautas usadas previamente y del estado del paciente.



**Figura 4.** Tratamiento de primera línea en pacientes con CBNCP en estadio avanzado.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EML-4-ALK: gen de fusión (de cinasa de linfoma anaplásico); ROS-1: receptor tirosina-cinasa, muy afín al ALK.

\*Algunas fusiones del gen codificador confieren mayor actividad al receptor.

\*\*En la tabla 3 pueden verse diversas pautas de quimioterapia (QT).

## ”Inmunodesbloqueadores”. *Check-point inhibitors*

Aunque desde hace muchos años se ha intentado estimular la respuesta inmune para luchar contra el cáncer mediante antígenos diversos, solo hace muy poco tiempo que se han podido desarrollar fármacos eficaces, cuyo mecanismo de acción se basa en un conocimiento más profundo y detallado de la compleja red de interacciones entre el sistema inmunitario y las células neoplásicas. La nueva inmunoterapia interfiere con sucesos moleculares cruciales en las células tumorales, a través de lo que se pretende: 1) ayudar en el reconocimiento de la célula cancerosa como extraña al organismo; 2) estimular la respuesta inmune, y 3) liberar la inhibición del sistema inmunitario que permite la tolerancia para el crecimiento del tumor<sup>4</sup>. En muy poco tiempo varios ensayos aleatorizados han demostrado que, después de recidiva, tanto en CBNCP de estirpe escamosa como no escamosa, estos fármacos son superiores en tasa de respuestas, tiempo libre de progresión y supervivencia global a las pautas de QT hasta ahora consideradas estándar. En 2016 han aparecido publicaciones de ensayos en primera línea que parecen concluir que también en este contexto, y al menos en subgrupos de pacientes que

expresan ciertos marcadores (PD-L1) en niveles elevados (más del 50% de células tumorales), tales fármacos (como *pembrolizumab*) podrían superar a la QT<sup>81</sup>. Es todavía pronto para conocer el verdadero alcance de esta nuevo arsenal terapéutico, pero ya está incorporado a la clínica diaria, como puede verse en las más recientes recomendaciones internacionales (Figura 4).

En general, estos “inmunodesbloqueadores” tienen menor toxicidad que las pautas tradicionales de QT, aunque su manejo puede ser complejo. En caso de enfermedades autoinmunes, necesidad de tratamiento con inmunosupresores o corticoesteroides y pacientes trasplantados, su uso debe desaconsejarse. Entre los más usados en cáncer pulmonar están el nivolumab (para el que no hay, hasta ahora, necesidad estricta de determinar expresión de PD-L1), pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab y otros<sup>73-76</sup>.

Las combinaciones de diferentes “inmunodesbloqueadores”, o de estos con QT o con antiangiogénicos, han deparado resultados alentadores y es previsible que su empleo se consolide en un futuro próximo<sup>82</sup>.

## Circunstancias especiales

### Ancianos y pacientes con mal “performance status”

Diversos estudios sugieren que incluso en pacientes mayores de 70 años y con ECOG grado 2, las pautas de QT basadas en dobletes de platino (similares a las comentadas más arriba) deparan mejores tasas de respuesta y mayor tiempo libre de progresión a costa de una toxicidad algo mayor. En tales pacientes será precisa una evaluación minuciosa del estado del paciente y de la comorbilidad. Si el médico estima que el paciente puede tolerar la pauta de dos fármacos, es aconsejable aplicarla. Si el paciente tiene elevada comorbilidad, el performance status está muy comprometido o rechaza la posible toxicidad, una alternativa es el uso de monoterapia con algunos de los fármacos comentados más arriba para los pacientes con cáncer pulmonar en general<sup>70</sup>. A este respecto, en caso de estirpe no escamosa, *pemetrexed* puede ser eficaz y bien tolerado. Si estos pacientes presentan mutaciones sensibles (EGFR o EML4-ALK), debe iniciarse el tratamiento con los correspondientes inhibidores TK-i.

### Enfermedad oligometastásica

La práctica de pruebas más sensibles de estadificación del cáncer pulmonar (resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, etc.) ha permitido conocer que la presencia de metástasis asintomáticas, a veces únicas o poco numerosas, es frecuente. Aunque no hay acuerdo unánime al respecto, se conoce como enfermedad oligometastásica cuando hay



menos de 3-5 lugares de metástasis. En estos pacientes, si tienen aceptable estado general, el tratamiento del tumor primario puede ser completado con otro tratamiento específicamente dirigido a dichas metástasis, ya sea mediante cirugía o, más a menudo, mediante alguna técnica a base de radioterapia. La radioterapia estereotáctica puede ser especialmente útil en caso de pequeñas metástasis (3 o menos) en cerebro, suprarrenales u otras localizaciones menos frecuentes, como hígado o bazo<sup>76</sup>. Otras modalidades terapéuticas locales como la ablación por radiofrecuencia (mediante calor) o la crioablación (mediante congelación) han sido usadas también con éxito, aunque se dispone de menos experiencia.

## TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN EL CARCINOMA BRONCOPULMONAR MICROCÍTICO (CBM)

### Tratamiento según estadio

Debido a su mayor velocidad de crecimiento y potencial metastásico, el CMP se diagnostica habitualmente en estadio avanzado, por lo que el tratamiento aplicado se basa en QT, con o sin RT, y solo excepcionalmente (menos del 3% de casos) se plantea la cirugía. Al igual que en otras variedades histológicas, antes de planificar el tratamiento es preciso clasificar a los pacientes según el grado de extensión anatómica (v. apartado de estadificación del CBM, capítulo 67)<sup>83-86</sup>.

1. Enfermedad muy limitada: corresponde al estadio I de la clasificación TNM. En esta infrecuente situación, que debe ser confirmada tras una concienzuda estadificación, la opción preferente es la resección quirúrgica seguida de QT basada en una combinación de derivados de platino y etopósido<sup>86</sup> (Tabla 9). Aunque la experiencia al respecto es escasa, algunos estudios retrospectivos han comunicado supervivencias de 40-60% a los 5 años. Si las pruebas funcionales cardiorrespiratorias, la comorbilidad u otras circunstancias condicionan la inoperabilidad del paciente, una alternativa puede ser la RT estereotáctica<sup>87</sup>, aunque todavía no existe suficiente evidencia a su favor.
2. Enfermedad limitada (EL): la mayoría de casos incluidos en este grupo corresponden a los estadios III avanzados de la clasificación TNM. Aquí, el tratamiento de elección se basa en la combinación concurrente de QT y RTT (Tabla 9). Se aconseja aplicar la RTT precozmente (desde el primer o 2.º ciclo) y, a ser posible, en modalidad hiperfraccionada (2 veces al día), si bien, en caso de obstáculos logísticos o rechazo del paciente, la pauta de una sesión al día es también aceptable, como se demuestra en un amplio y reciente ensayo aleatorizado<sup>88</sup>. La pauta de QT se basa en algún derivado del platino más etopósido durante 4-6 ciclos en



total (Tabla 9). Actualmente, estas pautas deparan una expectativa de vida a los 5 años superior al 20%.

3. Enfermedad extendida (EE). El tratamiento se debe iniciar con QT, según la misma pauta indicada anteriormente. Aunque tradicionalmente estos pacientes no han sido considerados candidatos a RTT, estudios recientes demuestran que esta puede aplicarse a los que han obtenido respuesta favorable tras QT, lo que mejora la supervivencia global a 2 años y disminuye la tasa de recidiva a nivel torácico<sup>89</sup>. Sin embargo, a los 5 años, todavía la esperanza de vida en este estadio es menor del 5%.

Irradiación craneal profiláctica: cuando hay respuesta objetiva, completa o parcial, la irradiación craneal profiláctica se considera indicada hoy tanto en caso de EL como de EE, debido a la elevada frecuencia de recidivas en el sistema nervioso central (SNC). Su aplicación disminuye significativamente la frecuencia de recidivas en el SNC y prolonga la supervivencia global. Aunque se han aplicado pautas diversas, la más común es una dosis de 30 Gy, distribuida en 10 sesiones.

**Tabla 9.** Tratamiento del carcinoma broncopulmonar microcítico

Enfermedad muy limitada	Cirugía + QT adyuvante
Enfermedad limitada	QT + RTT
Enfermedad extendida	QT + RTT si hay buena respuesta

**Pautas de QT inicial, 4 a 6 ciclos de:**

Cisplatino, 60-80 mg/m <sup>2</sup> o	
Carboplatino (AUC) 5-6,	Día 1 cada 3 semanas.
+ Etopósido, 100-120 mg/m <sup>2</sup>	Días 1, 2 y 3 cada 3 semanas

**Pautas en caso de recidiva resistente:**

Topotecán	
a) Por vía intravenosa: 1,5 m <sup>2</sup> /día x 5 días	Cada 3 semanas
b) Por vía oral: 2,3 mg/m <sup>2</sup> /día x 5 días	Cada 3 semanas

Otros citostáticos:	
a) Paclitaxel*	
b) Gemcitabina*	
c) Vinorelbina*	

Inmunoterapia (“inmunodesbloqueadores”)  
Combinación de nivolumab e ipilimumab\*\*

\*Fármacos usados en el CBM en segunda o tercera línea. La tasa de respuesta es baja.

\*\*Su aprobación (solo en algunas guías como la NCCN) es muy reciente y hay poca experiencia al respecto.

AUC: área bajo la curva; QT: quimioterapia; RTT: radioterapia torácica.



## Recidivas

Pese a la buena respuesta que suele producir la QT en primera línea, las recidivas son lo habitual, especialmente en caso de EE. De cara a la pauta más adecuada para continuar el tratamiento, es muy importante clasificar a los pacientes en función de si ha habido o no respuesta favorable inicial y, en tal caso, del tiempo transcurrido hasta la recidiva:

1. Pacientes sensibles: cuando la recaída sucede después de 3-6 meses tras respuesta inicial favorable. En tales casos, la mejor opción es repetir la pauta previa, basada en derivados de platino y etopósido.
2. Resistentes: la recaída ocurre antes de 3 meses.
3. Refractarios: cuando no hay respuesta objetiva tras la terapia inicial.

En estos casos deberá emplearse una pauta alternativa, aunque las tasas de respuesta son sustancialmente menores que con la de primera línea. El agente más habitual en estos casos es un derivado de las camptotecinas (topotecán o irinotecán). Otros fármacos, como paclitaxel o gemcitabina pueden usarse, aunque la experiencia es menor<sup>83</sup>. Muy recientemente, un ensayo aleatorizado ha suscitado perspectivas esperanzadoras con una combinación de inmunodesbloqueadores (v. Tabla 9 y apartado siguiente).

## Otros tratamientos

Con respecto a las terapias dirigidas, ampliamente usadas en el CBNCP por su comprobada eficacia, no se han mostrado útiles en el CBM. En cuanto a la inmunoterapia, la NCCN recomienda usar una combinación de dos “inmunodesbloqueadores” (anti-CTL4-A y anti-PD-1) en caso de recidiva producida en los 6 meses después del primer tratamiento, sobre la base de un ensayo aleatorizado que registró respuestas objetivas en el 10-19%, con toxicidad aceptable<sup>90</sup>.

Además del tratamiento de fondo, es importante señalar la importancia de medidas paliativas ante los frecuentes síntomas y síndromes (compresión medular, síndrome de vena cava, etc.) que pueden surgir a lo largo de la evolución (v. más adelante el apartado de medidas paliativas).

## TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN EN SITUACIONES



# ESPECÍFICAS

## Síndrome de vena cava superior

### Introducción y clínica

Este síndrome se establece como resultado de la obstrucción al flujo en la vena cava superior ocasionada en la mayoría de los casos por neoplasias, siendo el cáncer de pulmón la etiología más frecuente y dentro de este el CBNCP de estirpe escamosa, seguido por el CBM. La reducción o el cese del flujo venoso puede acontecer por obstrucción del vaso secundaria a compresión extrínseca por el propio tumor, a la invasión e infiltración del vaso, a la presencia de trombo en el interior o a la combinación de estas. Como resultado, se dilata el sistema venoso colateral (que incluye principalmente el sistema de la ácigos) y es el aumento de presiones a estos niveles lo que justifica los signos y síntomas que pueden observarse en estos pacientes<sup>91</sup> (Tabla 10) y que suelen establecerse de forma progresiva.

**Tabla 10.** Signos y síntomas en el síndrome de la vena cava asociado a cáncer de pulmón

#### SÍGNOS

- Edema, que puede variar desde edema palpebral a edema en esclavina que afecte a uno o ambos brazos, dependiendo de la severidad
- Circulación colateral visible a nivel de cuello, tronco y/o extremidades superiores

#### SÍNTOMAS

- Cefalea
- Trastornos visuales
- Tos
- Disnea
- Disfonía/estridor
- Confusión/obnubilación
- Síncope por compromiso hemodinámico

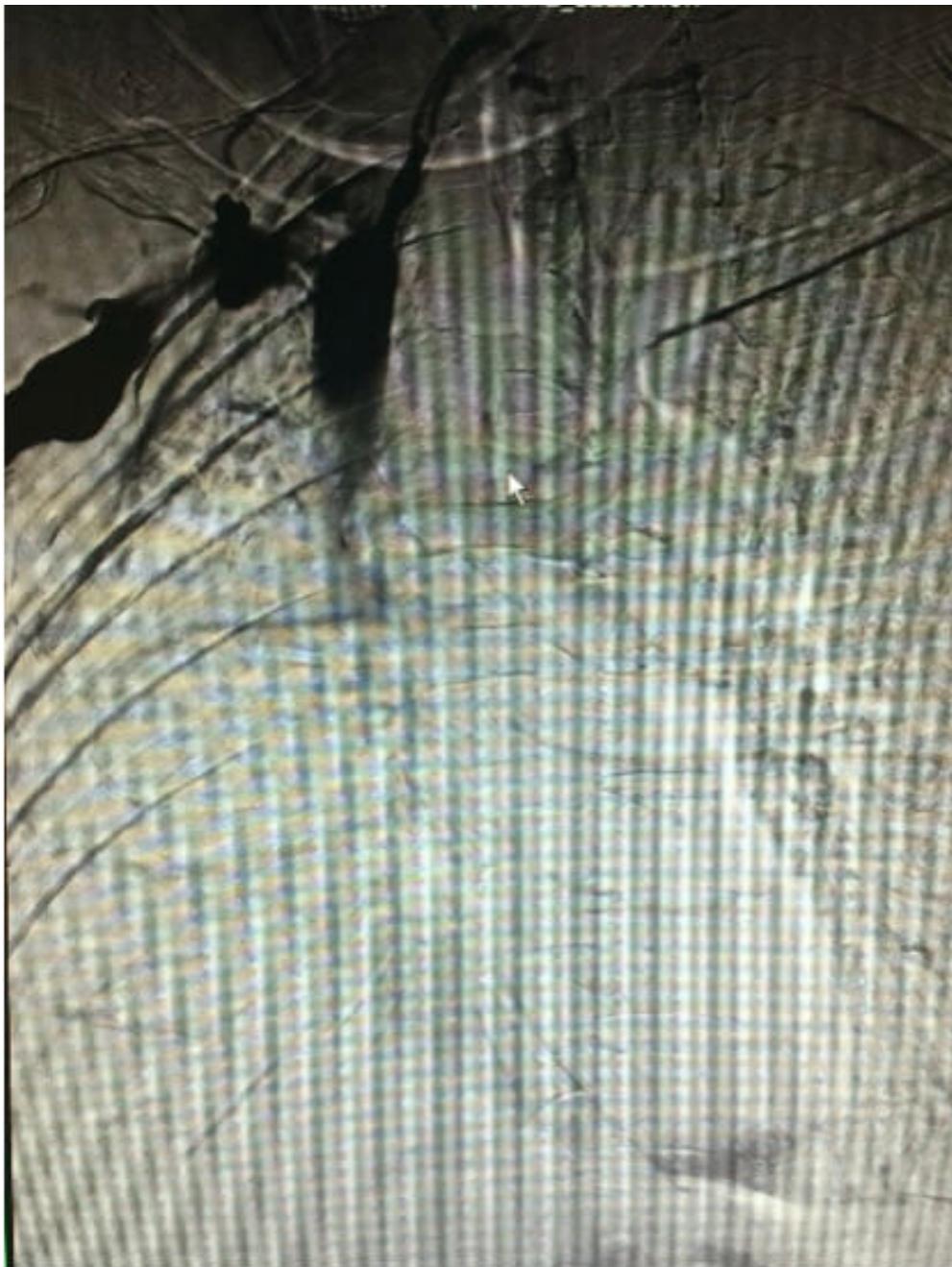
### Diagnóstico

Tras la sospecha clínica, el diagnóstico se establece mediante prueba de imagen (Tabla 11). Actualmente, la cavografía (Figura 5) sigue siendo el método de elección al describir con exactitud el nivel, la longitud y gravedad de la lesión, aunque este procedimiento suele quedar reservado para aquellos pacientes que van a ser sometidos a tratamiento endovascular y no aporta información sobre la causa que lo originó (salvo que la presencia de trombo sea la única etiología). Por este motivo, la tomografía computarizada (TC) con contraste es la que da más información al respecto y la de elección en primer lugar (Figura 6).

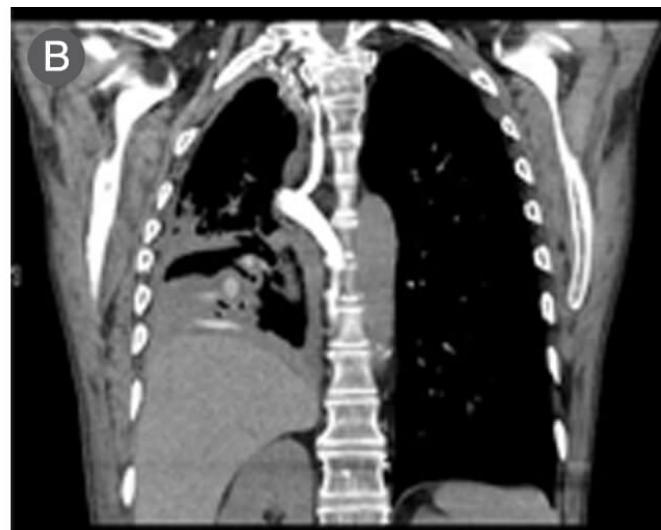
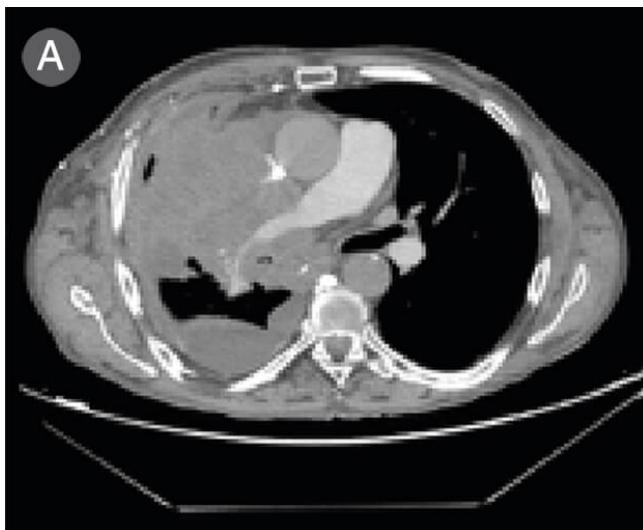
**Tabla 11.** Pruebas de imagen en el síndrome de la vena cava superior

Técnica de imagen	Utilidad diagnóstica
Radiografía simple de tórax	Su valor radica en que un resultado “normal” reduce en gran medida un SVC de etiología tumoral. Alta utilidad ante sospecha
TC con contraste endovenoso	Técnica de elección para determinar SVC y la posible etiología del mismo (trombo endovascular, tumoral, etc.). Permite establecer la estrategia para el diagnóstico/tratamiento
Resonancia con contraste	Alternativa en pacientes con alergia a contrastes yodados. Útil para la valoración de sistema venoso/partes blandas, pero menos útil que la TC para establecer estrategias de diagnóstico/tratamiento
Ecografía Doppler	Técnica no diagnóstica. Solo útil para establecer un diagnóstico de “presunción” si se objetiva una caída de los pulsos o ausencia de variabilidad respiratoria del flujo en el sistema venoso periférico accesible
Cavografía/flebografía	Técnica de patrón de referencia para la valoración de la cava (localización de la lesión, grado de obstrucción, longitud, presencia o no de trombo). Necesaria para la realización de técnicas endovasculares. No útil para establecer sospecha etiológica ni establecer planes para llegar al diagnóstico etiológico

SVC: síndrome de la vena cava; TC: tomografía computarizada.



**Figura 5.** Cavografía realizada en el mismo paciente mediante acceso venoso a través de vena basilíca derecha. En ella se objetiva la ausencia de flujo a nivel de la vena cava superior y la gran dilatación de la ácigos que desarrolla flujo invertido para conseguir el drenaje venoso.



**Figura 6.** Imágenes de TC de tórax de paciente con síndrome de vena cava superior secundario a CBNCP. La masa invade de forma completa la vena cava impidiendo el paso de contraste. Obsérvese la dilatación del sistema ácigos y sistema venoso colateral. **a.** Corte axial en TC de tórax de paciente con síndrome de vena cava superior secundario a CBNCP. La masa invade de forma completa la vena cava impidiendo el paso de contraste. **b.** Corte coronal en TC de tórax de paciente con síndrome de vena cava superior secundario a CBNCP. Obsérvese la dilatación del sistema ácigos y sistema venoso colateral.

## Tratamiento

Actualmente no existen guías clínicas establecidas para el manejo de esta patología. Las opciones terapéuticas van a depender de dos factores fundamentales: en primer lugar, la estirpe tumoral y, en segundo lugar, la gravedad de los síntomas. Actualmente este síndrome ya no es considerado una urgencia médica<sup>92</sup>, puesto que la obstrucción se establece en un tiempo prolongado y es lo que permite el correcto desarrollo de la circulación colateral compensatoria inicial. A pesar de ello, hay dos situaciones clínicas que sí deben manejarse como “urgentes”: el edema cerebral (confusión/obnubilación/coma) y el edema faríngeo (disfonía/estridor).

Las opciones terapéuticas actuales (Tabla 12) se basan en: tratamiento médico, tratamiento endovascular con endoprótesis o *stents* (Figuras 7 y 8) y el tratamiento con RT y/o QT. Existen algunas propuestas de manejo y algoritmos terapéuticos<sup>93</sup> basados en los parámetros comentados. En líneas generales, el tratamiento médico tiene escaso nivel de evidencia para el cáncer de pulmón<sup>94</sup>. Aun así, puede concluirse que:

- Todo paciente con síntomas “urgentes” debe ser tratado con endoprótesis como primera opción terapéutica.
- Se debe intentar el diagnóstico etiológico en todos los pacientes previamente a recibir RT.
- La QT será la primera elección en pacientes con estirpe microcítica salvo que precisen



tratamiento urgente. Puede utilizarse RT secuencial o concurrente. Si fracasan estos tratamientos, puede considerarse la colocación de endoprótesis.

- En el resto de estirpes se aconseja RT más QT (en estos casos también puede considerarse el tratamiento con *stents*, valorando riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante o antiagregante posterior, y siempre se considerará si fracasan los tratamientos previos) (Figura 9, Vídeos 1 y 2).

**Tabla 12.** Tratamientos disponibles en el síndrome de la vena cava

#### Tratamiento médico

- Evitar decúbito supino	Se aconsejará elevar el cabecero de la cama para evitar el aumento de presión en el sistema venoso
- Glucocorticoides	Se aconsejará siempre que la etiología tumoral sea linfoma o timoma No existen estudios que lo aconsejen de forma sistemática en el cáncer de pulmón Se aconsejan si el paciente recibe tratamiento con radioterapia
- Diuréticos	Reducen la presión a nivel de sistema venoso, por lo que se aconseja su uso a pesar de no existir estudios con resultados claramente concluyentes
- Anticoagulación/antiagregación	Se anticoagularán todos aquellos pacientes que presenten trombo asociado Tras la colocación de endoprótesis, también se aconseja su uso, aunque algunos estudios avalan el paso a doble antiagregación (aspirina+clopidogrel) a los 3-6 meses

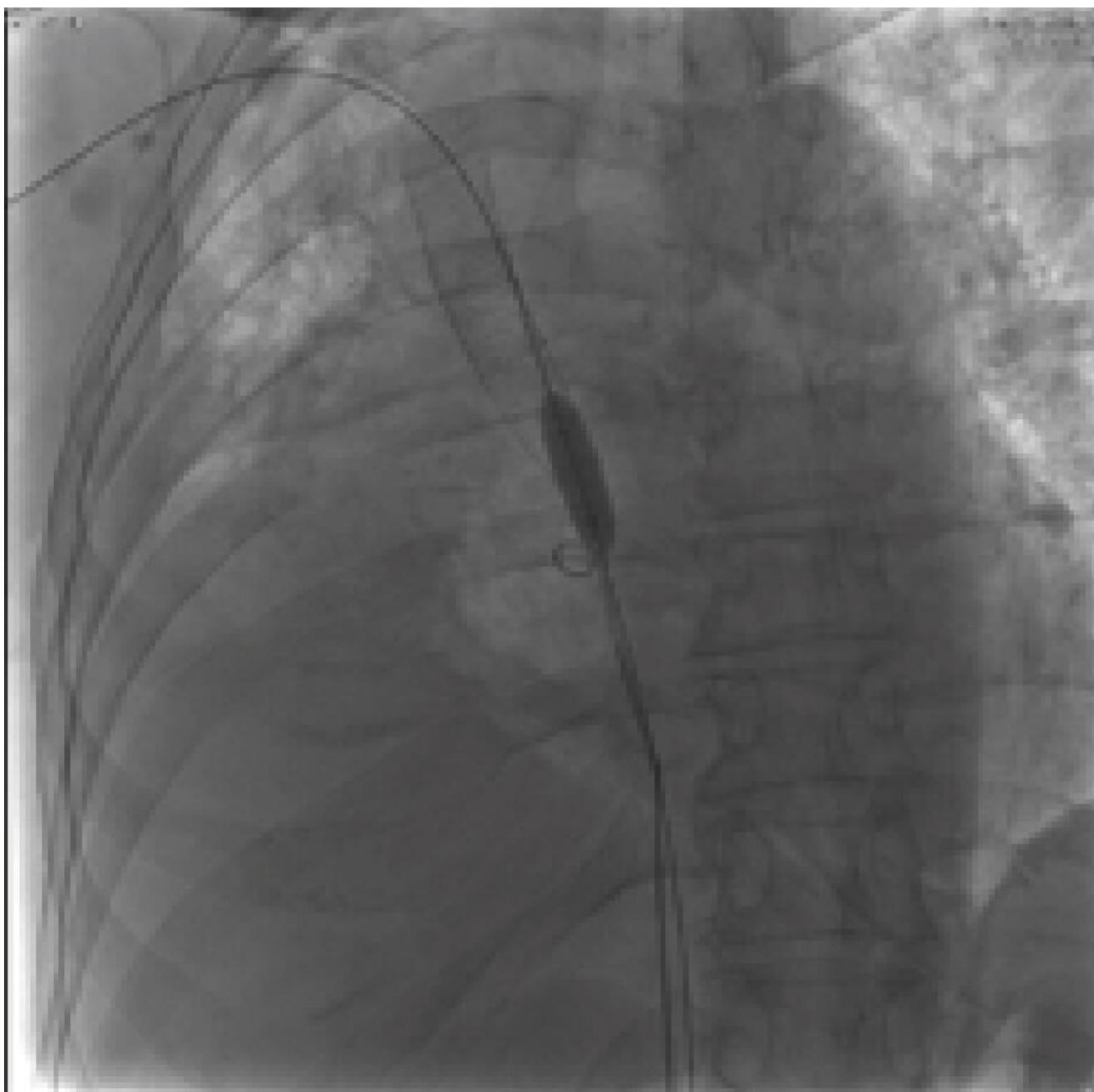
#### Tratamiento quimioterápico

- CBNCP	No se aconseja quimioterapia como primera opción terapéutica por lenta respuesta a la misma
- CBM	Estirpe histológica en la que el tratamiento con quimioterapia está en el primer escalón de tratamiento, salvo síntomas graves

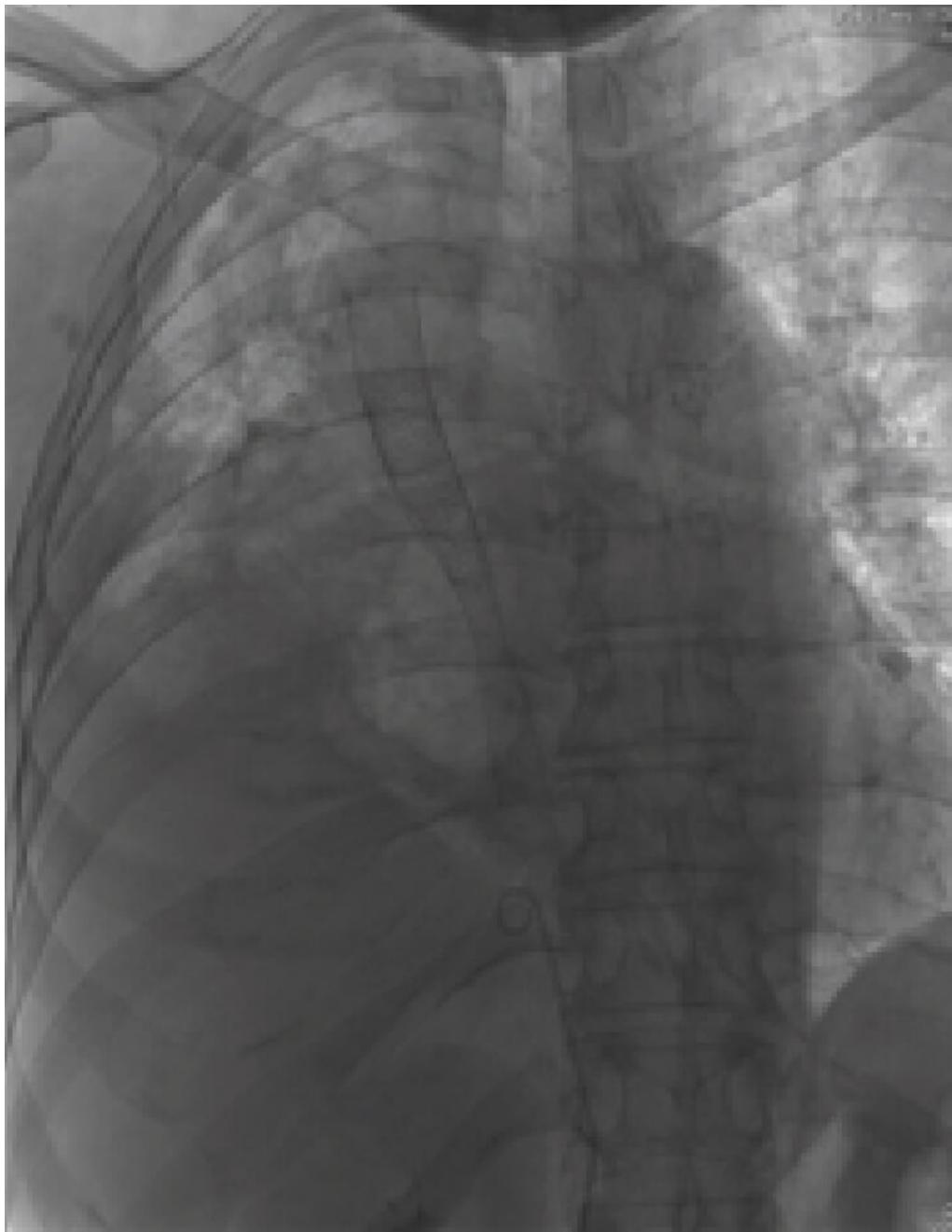
#### Tratamiento endovascular

	Primera opción terapéutica si hay presencia de síntomas graves en todos los casos por ser la medida que antes repara el flujo venoso Puede utilizarse en el resto de situaciones clínicas, solo o asociado a RT con/sin quimioterapia
<b>Radioterapia externa</b>	Se desaconseja su uso en pacientes que aún no tienen diagnóstico etiológico Se aconseja si el paciente no tiene síntomas graves: sola o asociada a quimioterapia. También útil tras tratamiento endovascular

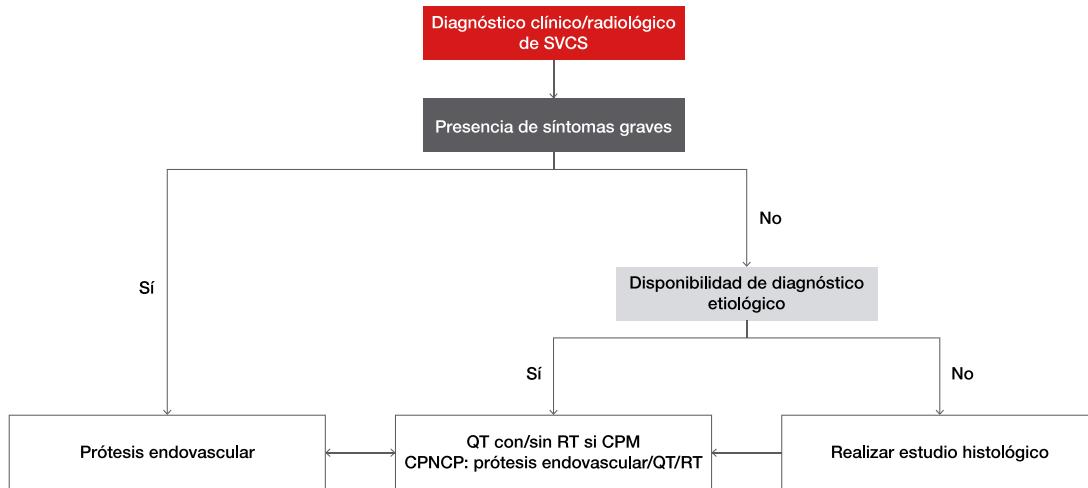
CBM: carcinoma broncopulmonar microcítico; CBNCP: carcinoma broncogénico de células no pequeñas; RT: radioterapia.



**Figura 7.** Imagen tomada durante procedimiento endovascular de paciente con síndrome de vena cava superior donde se procede a dilatación con balón del trayecto sobre el que se colocará endoprótesis. Se objetiva un primer trayecto ya dilatado con la endoprótesis inicial colocada.



**Figura 8.** Tratamiento endovascular del síndrome de vena cava. Imagen tras finalización del proceso con los stents colocados sobre la obstrucción de la vena cava superior.



**Figura 9.** Tratamiento del síndrome de vena cava superior.

CBM: carcinoma broncopulmonar microcítico; CBNCP: carcinoma broncogénico de células no pequeñas; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; SVCS: síndrome de vena cava superior.



**Vídeo 1.** Flebografía y cavografía superior. Se objetiva la oclusión de la vena cava superior en su confluencia con la aurícula derecha con aparición de drenaje venoso a través de vena ácigos desarrollada con flujo invertido.



*Vídeo 2. Cavografía tras tratamiento endovascular. Resultado tras la colocación de endoprótesis tipo Wallstent. Resultado final favorable con recuperación del flujo desde vena cava a aurícula derecha.*

## Síndrome de compresión medular

El síndrome de compresión medular (SCM) metastásico es especialmente frecuente en el cáncer de pulmón, mama y en el mieloma múltiple, y debe ser considerado una “urgencia médica”, ya que el diagnóstico y tratamiento precoces pueden preservar las funciones neurológicas y ofrecer así una mejoría significativa de la calidad de vida.

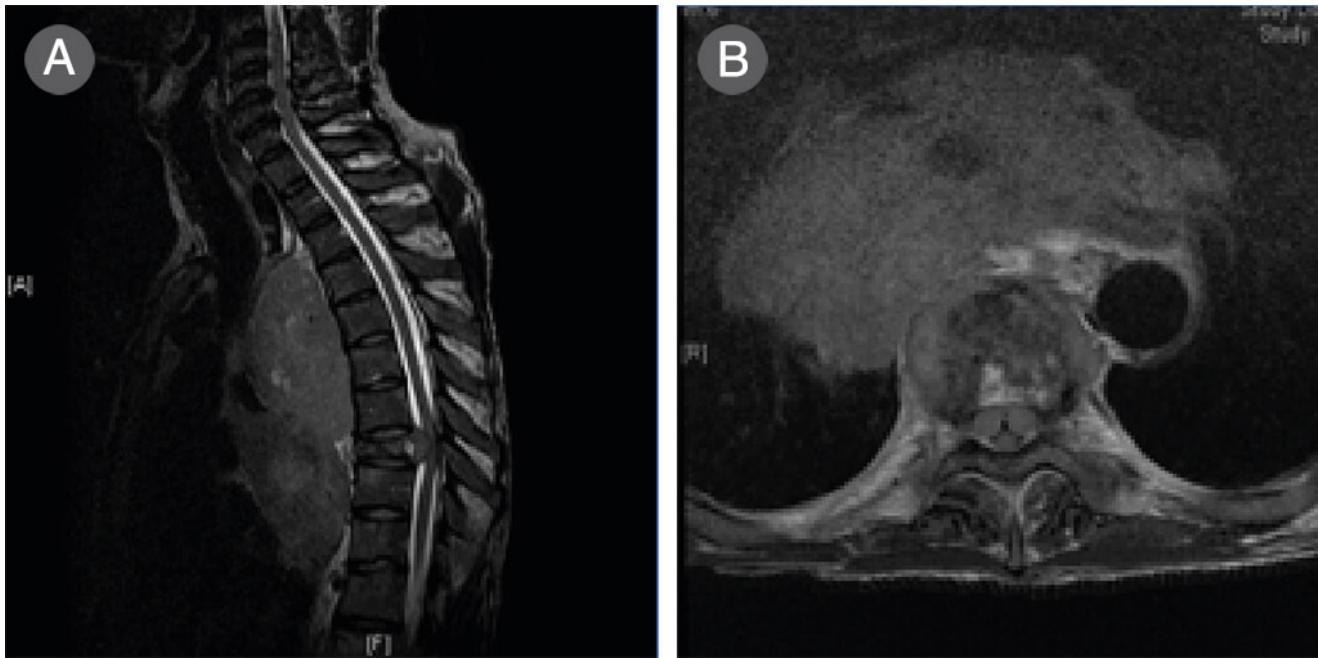
### Clínica

El síntoma-guía más prevalente es el dolor, que puede presentarse como único dato incluso varias semanas antes de los síntomas neurológicos, lo que suele ocasionar el retraso diagnóstico. Cuando estos acontecen, pueden desarrollarse desde alteraciones leves como parestesias o ligera debilidad de miembros hasta déficits neurológicos severos como paraplejía, vejiga neurógena e incontinencia.

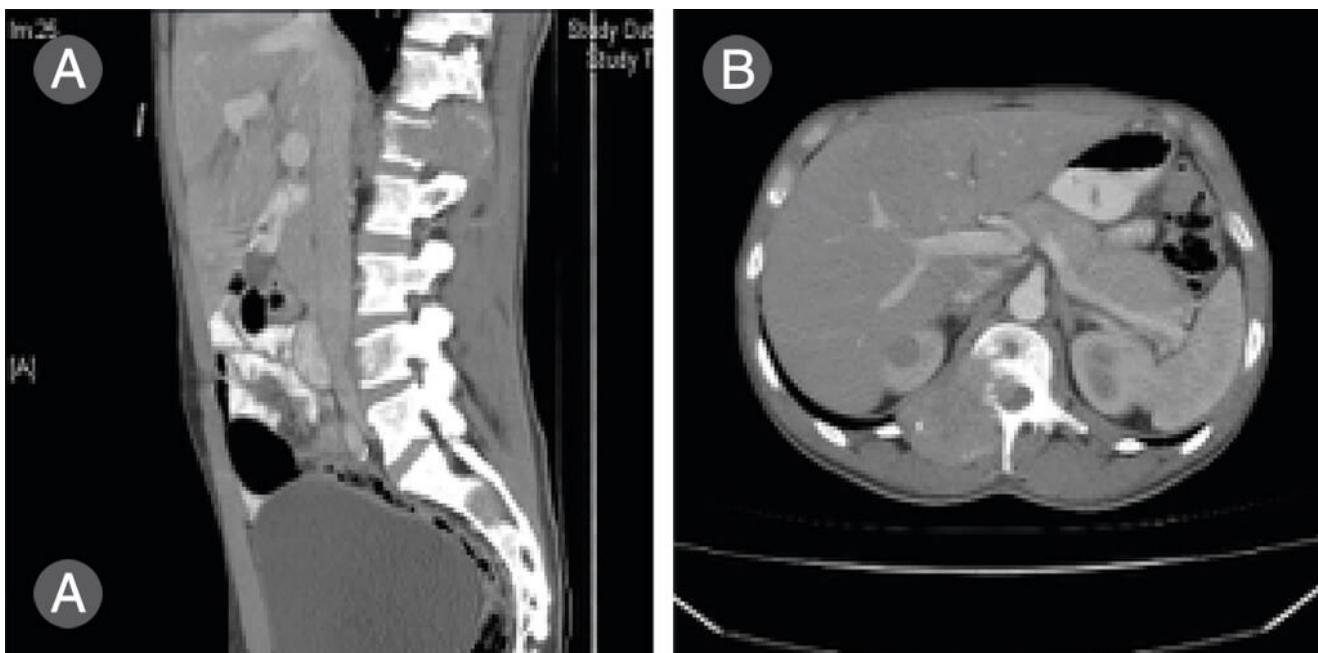
### Diagnóstico

La resonancia magnética (RM) con o sin contraste es la prueba diagnóstica de elección, ya que permite visualizar con mayor claridad la afectación del saco tecal y el resto de estructuras del canal medular (Figura 10). La TC puede ser muy útil en caso de lesiones que invadan el canal

medular, pero es menos sensible para diferenciar estructuras afectadas (Figura 11).



**Figura 10.** Imágenes de RM de paciente con adenocarcinoma de pulmón donde se objetiva una masa de partes blandas que protruye y comprime el canal medular a nivel D8. **a.** Corte sagital de RM en paciente con síndrome de compresión medular. Obsérvese la pérdida de altura y señal del cuerpo vertebral D8 con masa que ocupa el canal medular, desplazando posteriormente la médula espinal. **b.** Corte axial de RM en paciente con síndrome de compresión medular. Obsérvese la masa de partes blandas que penetra en el canal medular.



**Figura 11.** Cortes de TC de paciente con carcinoma microcístico de pulmón y lesión metastásica a nivel de L1 que comprime el canal medular. **a.** Corte sagital de TC de tórax de paciente con síndrome de compresión medular. Obsérvese la afectación ósea a nivel de cuerpos vertebrales con una lesión-masa a nivel de L1. **b.** Corte axial de TC de tórax de paciente con síndrome de compresión medular. Obsérvese la masa de partes blandas que rompe el muro posterior derecho a nivel de L1 y se introduce en el canal medular con compresión del mismo.

## Tratamiento

Las bases actuales del tratamiento del SCM son: la RT local, el tratamiento con corticoesteroides y, en casos seleccionados, la cirugía.

- El tratamiento con corticoesteroides está indicado en todos los casos sintomáticos, incluso deben ser iniciados ante la sospecha diagnóstica por clínica neurológica<sup>91-95</sup>; reducen el edema vascular y tienen efecto analgésico marcado. Las dosis recomendadas no están claramente establecidas; existen estudios sobre la recomendación de dosis altas o bajas con similares resultados<sup>95</sup>. Es importante recordar que la toxicidad depende de la presencia de comorbilidades, la dosis y el tiempo de uso. Deberá ajustarse en casos de factores de riesgo para toxicidad. Se aconseja la retirada en 2-4 semanas para evitar efectos secundarios.
- La RT (asociada generalmente al tratamiento corticoideo) ha sido hasta hace pocos años el tratamiento estándar. La dosis generalmente utilizada es de 30 Gy en 10 fracciones
- Cirugía: en casos seleccionados, los pacientes con SCM pueden beneficiarse de cirugía descompresora; aunque hoy en día los resultados parecen ser aún controvertidos, las técnicas quirúrgicas actuales con RT posterior están dando buenos resultados, pero aún no están establecidos claramente los criterios para determinar qué pacientes se benefician más de la combinación de “cirugía + RT” en comparación con “RT + corticoesteroides”<sup>96-98</sup>.



# Fístulas traqueoesofágicas

La aparición de una comunicación entre el esófago y la vía aérea es especialmente frecuente en el cáncer de esófago, pero también puede desarrollarse en el cáncer de pulmón cuando afecta a la tráquea, bien por la propia infiltración tumoral o bien potenciado por el tratamiento oncológico (terapia antiangiogénica, RT, tratamientos endoscópicos, etc.).

## Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha vendrá dado por clínica de tos, dificultad respiratoria o broncoespasmo que acontece con la ingesta. Generalmente se desarrollan infecciones respiratorias de repetición. La confirmación diagnóstica es la observación de paso de contraste desde el esófago a la vía aérea en el estudio baritado. En algunos casos también es posible su observación en la TC. Las técnicas endoscópicas permiten en la mayoría de los casos visualizar el inicio de los trayectos fistulosos desde la vía respiratoria o el esófago.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento paliativo en estos casos está dirigido a reducir los síntomas, las infecciones y mantener un adecuado estado nutricional.

El sellado de la fístula se realizará mediante la colocación de prótesis. Las opciones son: prótesis esofágica, traqueal o ambas. Aunque no existen muchos estudios amplios comparando estas técnicas, parece que existe mayor beneficio en cuanto al control de síntomas y en supervivencia con la colocación de una prótesis a nivel de esófago o la combinación de ambas (esta técnica siempre debe realizarse teniendo en cuenta que para evitar el compromiso de la vía aérea debe colocarse inicialmente la prótesis a nivel traqueal)<sup>99,100</sup>.

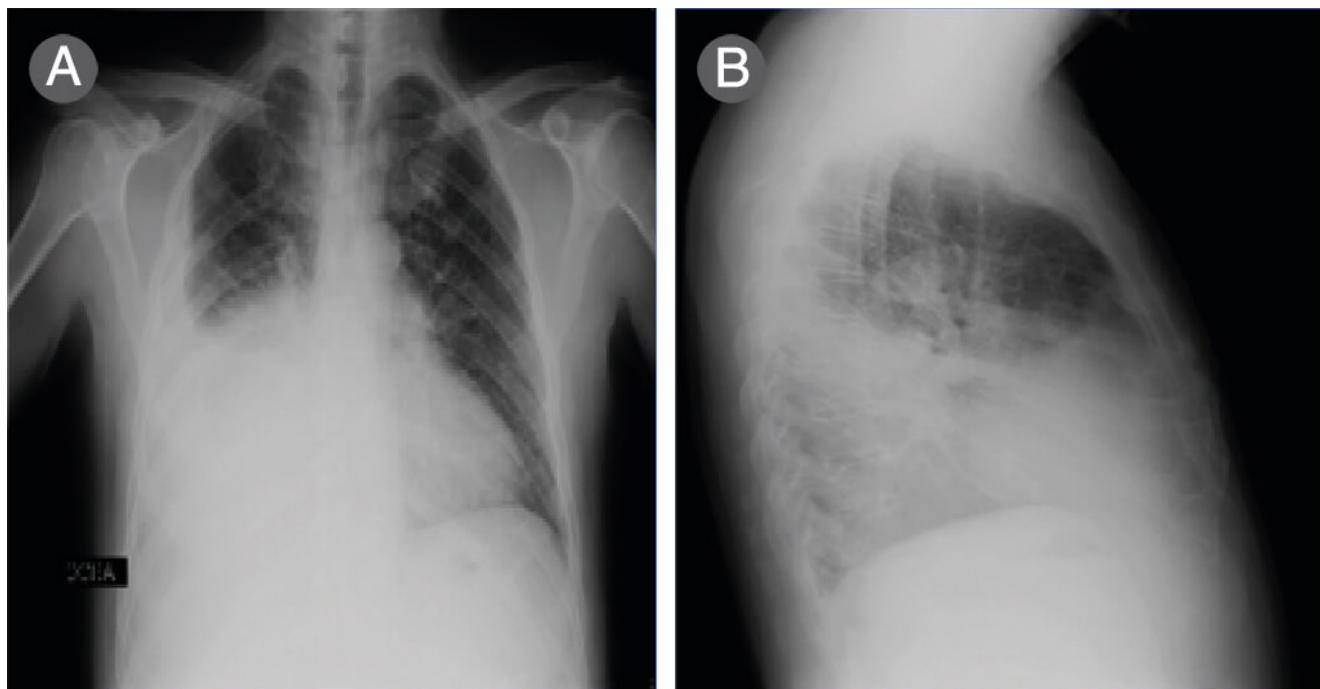
A pesar de que el tratamiento con prótesis puede permitir la ingesta de ciertos alimentos, es importante considerar la colocación de una sonda de gastrostomía percutánea para asegurar la correcta hidratación y nutrición<sup>91</sup>.

# Derrame pleural metastásico

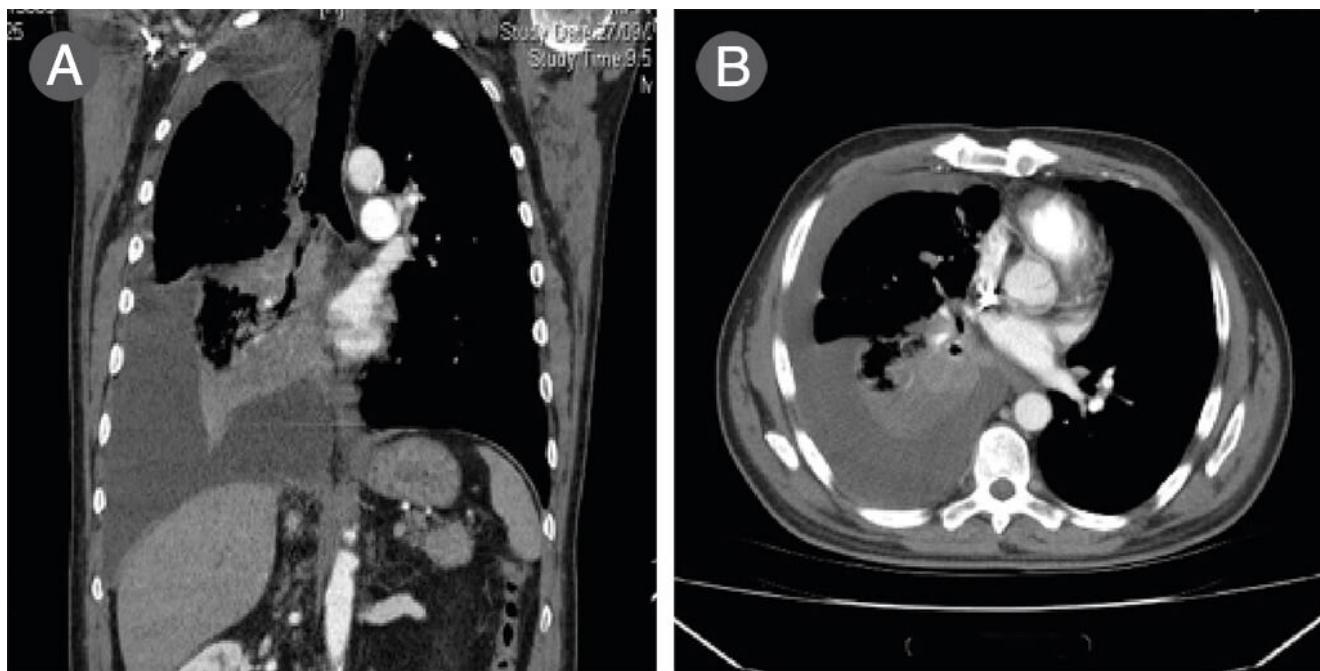
## Introducción

El derrame pleural por enfermedad tumoral metastásica es frecuente en el paciente con cáncer de pulmón en algún momento de la evolución de la enfermedad (Figuras 12 y 13). En determinados casos puede conseguirse resolución o estacionamiento del derrame con el tratamiento oncológico de base (quimioterapia, radioterapia, etc.), pero la respuesta a este

suele ser difícil de predecir. En este estadio tumoral el objetivo de nuestra intervención será el alivio sintomático, no siendo necesaria la aplicación de técnicas si hay ausencia de los mismos.



**Figura 12.** Radiografía de tórax posteroanterior y lateral de tórax de paciente con carcinoma de pulmón y derrame pleural derecho de etiología metastásica. **a.** Proyección posteroanterior de tórax de paciente con derrame pleural metastásico. **b.** Proyección lateral de tórax de paciente con derrame pleural metastásico.



**Figura 13.** Imágenes de TC de tórax del mismo paciente donde se objetiva el derrame pleural y la masa hilar. **a.** Corte coronal de TC de tórax de paciente con derrame pleural metastásico por carcinoma de pulmón. **b.** Corte coronal de TC de tórax de paciente con derrame pleural metastásico por carcinoma de pulmón.

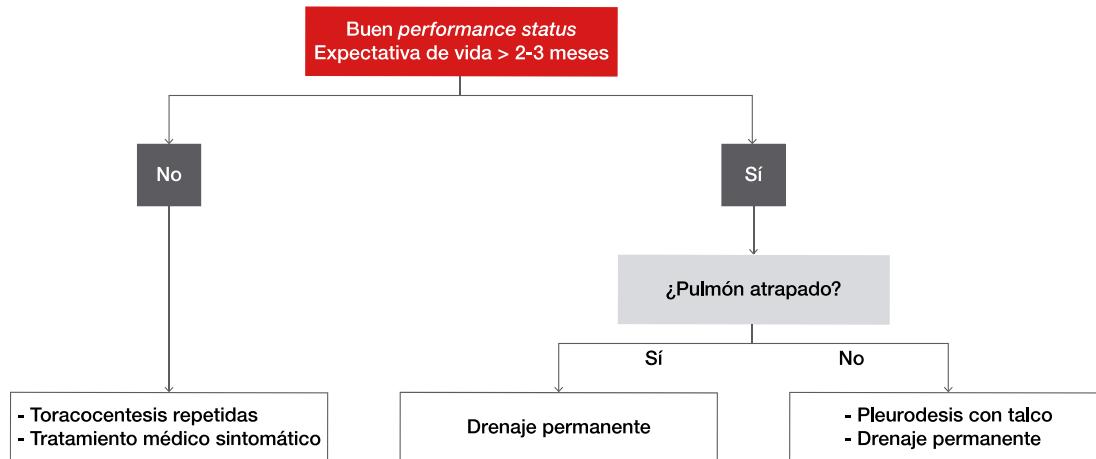
## Tratamiento (Figura 14)

- **Toracocentesis:** es la primera técnica a emplear en el caso de disnea ante un derrame metastásico. Con control ecográfico puede realizarse un drenaje seguro con baja tasa de complicaciones. No se recomiendan extracciones de más de 1,5 l en un solo procedimiento por la posibilidad de complicaciones (edema *ex vacuo*). Tras ella podemos evaluar el efecto del tratamiento médico (desaparición/control del derrame) y el tiempo que tardan en reaparecer los síntomas. Las toracocentesis repetidas no deberían ser una opción en pacientes con derrame sintomático que se reinstaura en menos de 4 semanas. Sí serían la opción adecuada para pacientes con mal performance status y expectativas de vida inferiores a 2-3 meses.
- **Pleurodesis:** puede realizarse en aquellos pacientes donde no existe “pulmón atrapado” (tras la colocación de un drenaje endotorácico se consigue la expansión pulmonar completa). Tras ello, la instilación de una sustancia esclerosante (generalmente talco líquido o slurry) consigue la adhesión de ambas pleuras y la resolución del derrame de forma definitiva en la mayoría de los casos. En un bajo porcentaje de casos esta técnica no es eficaz. Es la más coste-efectiva en pacientes con largas supervivencias. En el grupo de pacientes donde no puede realizarse la técnica por falta de expansión pulmonar o en aquellos donde la técnica no es eficaz, la elección terapéutica es la que se comenta a continuación.
- **Catéter permanente o tunelizado:** esta técnica (Vídeo 3) puede realizarse de forma

ambulatoria. Es similar a la pleurodesis en cuanto a calidad de vida conseguida y más coste-eficaz en pacientes con expectativas más cortas de supervivencia<sup>101,102</sup>.

Las pocas diferencias en cuanto a eficacia y alivio sintomático de estas dos técnicas (pleurodesis y drenaje permanente tunelizado) hacen que ambas estén en primera línea de tratamiento (cuando no existe pulmón atrapado), por lo que en la elección del procedimiento deben contemplarse las preferencias del paciente y su soporte asistencial.

- Otras técnicas como la toracoscopia o la videotoracoscopia para realizar la pleurodesis no aportan mayor efectividad que la realizada a través de drenaje endotorácico, aunque sí tienen su papel en caso de precisar biopsias previas a la realización de la técnica.



**Figura 14.** Manejo del derrame pleural metastásico sintomático.



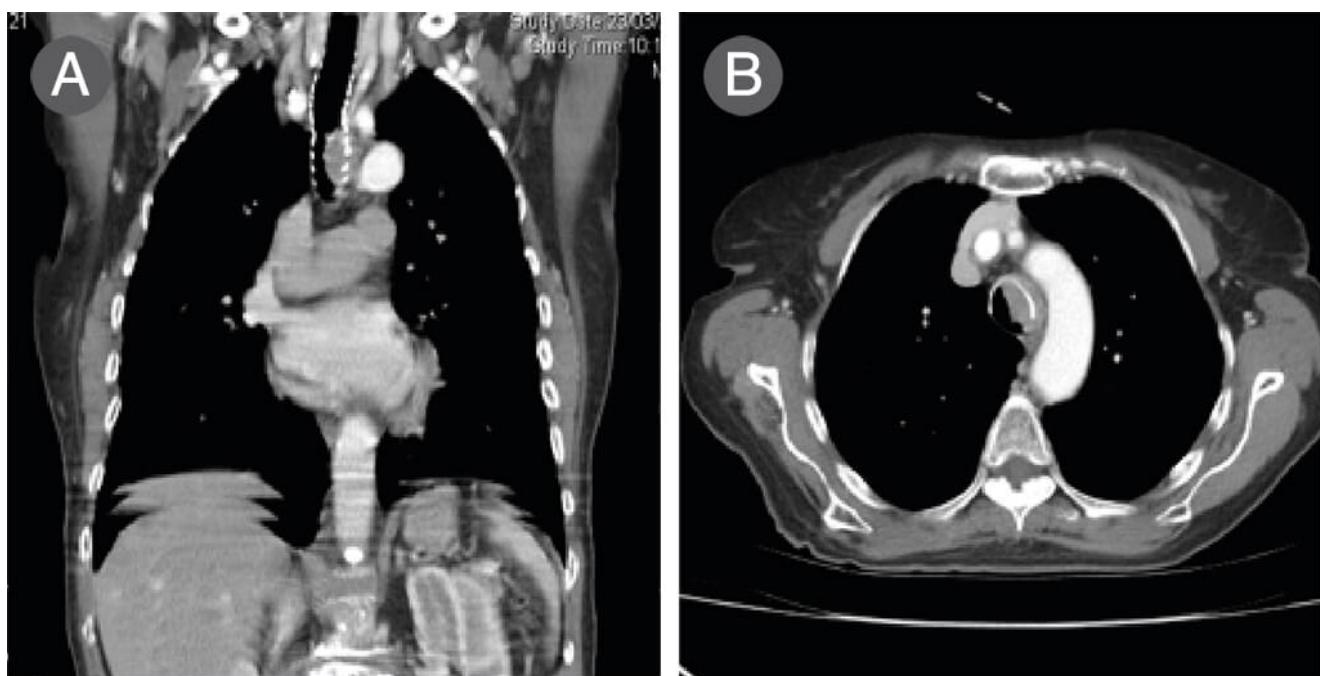
*Vídeo 3. Colocación de catéter pleural tunelizado.*

## Obstrucción de vía aérea

El compromiso de la vía aérea por patología tumoral puede ser una patología potencialmente mortal cuando compromete a la vía aérea superior. La sospecha diagnóstica y el tratamiento precoz pueden ser determinantes en la supervivencia.

### Diagnóstico

La sospecha clínica viene dada por la aparición de hemoptisis, disnea o estridor. En ocasiones, los síntomas son larvados dependiendo de la localización y la velocidad de crecimiento de la lesión. La técnica de imagen más utilizada es la TC, que permite elaborar imágenes con reconstrucciones de la vía aérea (Figura 15). La broncoscopia permite el diagnóstico visual a la vez que el tratamiento.

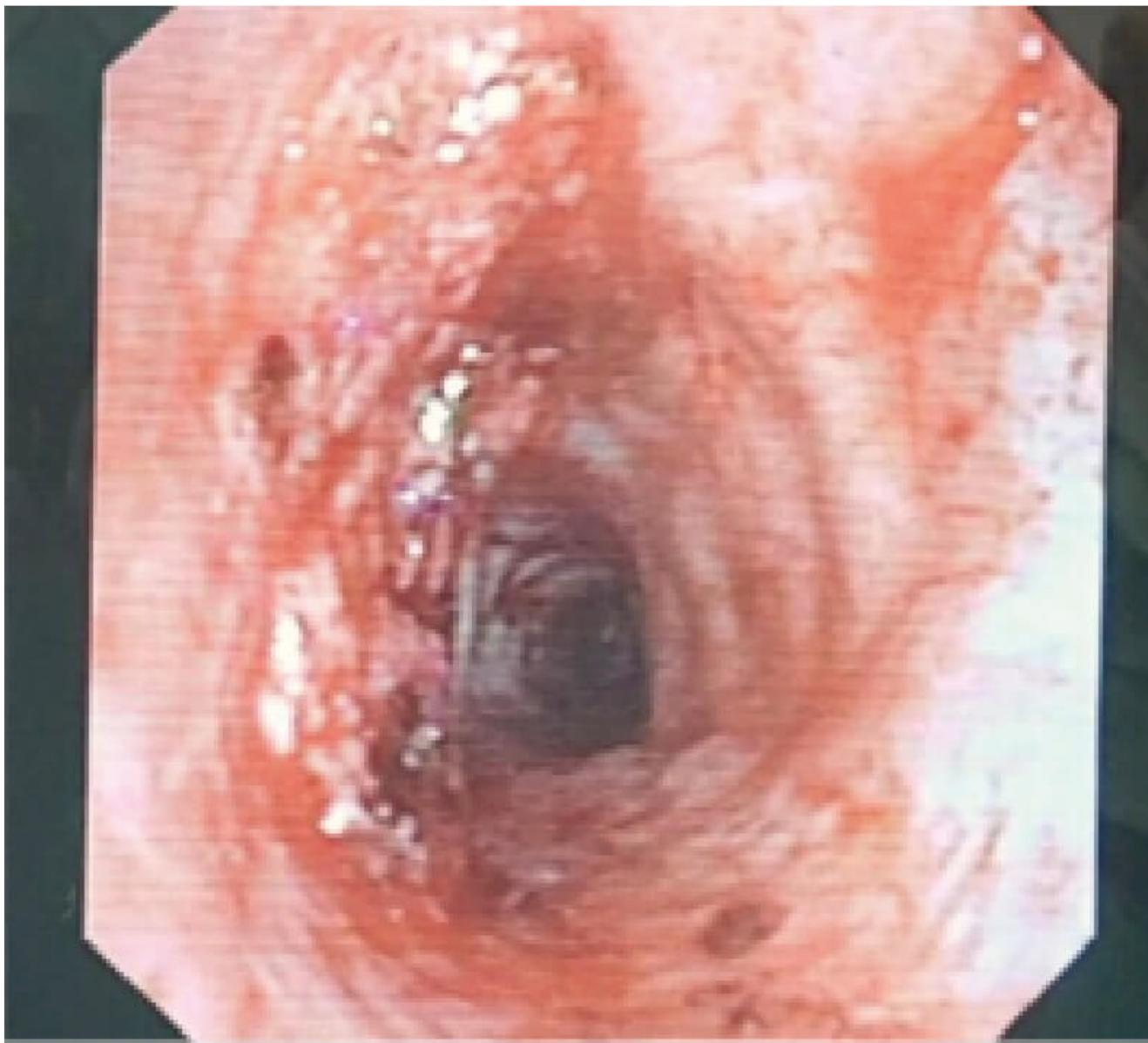


**Figura 15.** Cortes de TC de paciente diagnosticada de tumor de estirpe escamosa a nivel traqueal. Se aprecia la masa dentro de la columna de aire en el tercio distal de la tráquea. **a.** Corte coronal de TC de tórax de paciente con lesión tumoral a nivel traqueal. Obsérvese la lesión sobreelevada en la pared lateral izquierda a nivel traqueal. **b.** Corte axial de TC de tórax de paciente con lesión tumoral a nivel traqueal. Obsérvese la masa excrecente a nivel de la pared lateral izquierda de la tráquea y que compromete a más del 50% de la luz traqueal.

## Tratamiento

Las bases del tratamiento son las técnicas endoscópicas y la RT (siempre que el paciente no sea operable o sean lesiones no resecables). La modalidad terapéutica a seguir dependerá de la gravedad de los síntomas (Figura 16).

- Los pacientes con obstrucción marcada y muy sintomáticos precisarán de una intervención con efectos “inmediatos” como son el láser, el electrocauterio o la coagulación con plasma argón. Pueden aplicarse mediante broncoscopia flexible o rígida. La elección de una u otra modalidad dependerá del compromiso respiratorio que suponga la lesión y la situación clínica del paciente. Si este está muy comprometido desde el punto de vista respiratorio, se aconseja la aplicación de estas técnicas mediante broncoscopia rígida.
- Pacientes con menos síntomas: en este caso pueden optarse tanto por las modalidades antes comentadas o por técnicas con efectos “no inmediatos”. En este caso, las técnicas endoscópicas a considerar podrían ser también la crioterapia, la braquiterapia y la terapia fotodinámica. Todas las técnicas pueden asociarse a tratamiento con RT externa, dilatación con balón o *stents*<sup>103,104</sup>.



*Figura 16. Imagen endoscópica después de tratamiento de lesión traqueal. Resultado tras la exéresis mediante broncoscopio rígido de la lesión mostrada en los cortes de TC previos. Imagen broncoscópica de la misma paciente tras tratamiento broncoscópico de resección, véase el lecho de la lesión a nivel de la pared lateral izquierda traqueal.*

## TRATAMIENTO SINTOMÁTICO<sup>105-110</sup>

La supresión o alivio de los síntomas es un objetivo fundamental en todo paciente con cáncer de pulmón, independientemente de la aplicación de otras terapias con intención radical. Aunque su importancia es mayor en las etapas más avanzadas del cáncer de pulmón, en las que a menudo no hay posibilidad de terapias curativas o reductoras de la enfermedad, en cualquier momento de la evolución, si aparecen síntomas deberán ser tratados adecuadamente lo antes posible<sup>107-110</sup>. A continuación se exponen las medidas terapéuticas a considerar frente a



los síntomas más comunes<sup>111</sup>.

## Síntomas generales

### Astenia

La astenia (fatiga, debilidad) es el síntoma más frecuente en cuidados paliativos y su origen puede ser múltiple: anemia, caquexia, depresión, dolor, fármacos, insomnio, síndromes paraneoplásicos, etc. Debe intentarse identificar y tratar la causa subyacente. En algunos casos puede ser útil el ejercicio físico moderado y la terapia psicológica. También se recomiendan los corticoesteroides (dexametasona: 4-8 mg por la mañana durante 2-4 semanas) o los psicoestimulantes (metilfenidato: 5-20 mg/24 h)/modafinilo: 100-200 mg/24 h) en caso de astenia asociada a somnolencia por opioides.

### Anorexia/caquexia

La anorexia/caquexia, muy frecuente en las enfermedades terminales, afecta a la calidad de vida y se considera un factor de mal pronóstico. Se produce por una alteración metabólica secundaria al efecto de las citocinas y del factor de necrosis tumoral. Además de tratar posibles causas reversibles (dolor, náuseas, vómitos, estreñimiento y problemas bucales, como candidiasis orofaríngea o úlceras), se deben aplicar consejos dietéticos, como comidas frecuentes y de poca cantidad, a gusto del paciente. Los corticoesteroides, como acetato de megestrol (320-480 mg/día sin pasar de 800 mg), a menudo son eficaces y el efecto orexígeno se aprecia a las 2 semanas del inicio.

### Dolor

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia con lesión tisular manifiesta o potencial, o que se describe en los términos de dicha lesión (International Association for the Study of Pain). Otro concepto es el llamado “dolor total”, que acontece en los pacientes afectados por enfermedades en fase terminal y que engloba el estímulo físico con los factores psicológicos, sociales, laborales y espirituales de las personas afectadas.

El dolor aparece en el 70-80% de los pacientes con cáncer avanzado. La valoración del dolor debe incluir:

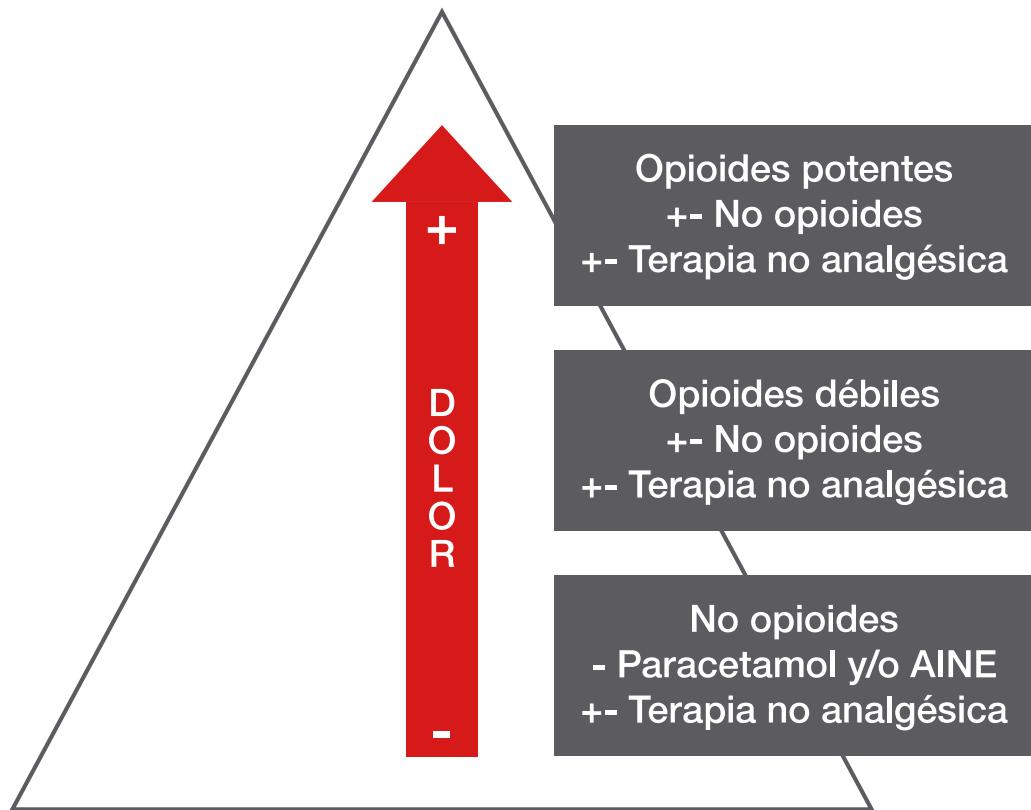
1. Identificar las posibles causas: progresión tumoral y patología asociada (p. ej., infiltración nerviosa), cirugía y otros procedimientos usados para el tratamiento y diagnóstico, efectos secundarios de QT y RT, infecciones asociadas y dolores musculares cuando los pacientes



tienen limitada su actividad física. El paciente además puede tener dolor de origen no oncológico que se debe tratar.

2. Averiguar las características del dolor: nociceptivo (somático o visceral) o neuropático; presencia de dolor irruptivo, que es la exacerbación transitoria del dolor que acontece espontáneamente o está relacionada con un factor desencadenante, pese a un control adecuado y estable del dolor de base.
3. Conocer su intensidad; la forma más sencilla de medirla es mediante escalas unidimensionales como la escala visual analógica, en la que el paciente marca la intensidad en una línea donde un extremo representa ausencia de dolor y el otro el dolor máximo, y la numérica, que caracteriza al dolor desde 0 (ausente) hasta 10 (dolor intenso).

El tratamiento farmacológico del dolor<sup>104-107</sup> (Figura 17, Tabla 13) se basa en el uso racional de analgésicos y coanalgésicos según la escala analgésica de la OMS. Con dicha orientación se obtiene un buen control en el 80% de los casos. En el resto deben considerarse otras maniobras (p. ej., radioterapia, analgesia espinal) (Figura 18).



*Figura 17. Escala analgésica de la OMS.*

**Tabla 13.** Tratamiento del dolor

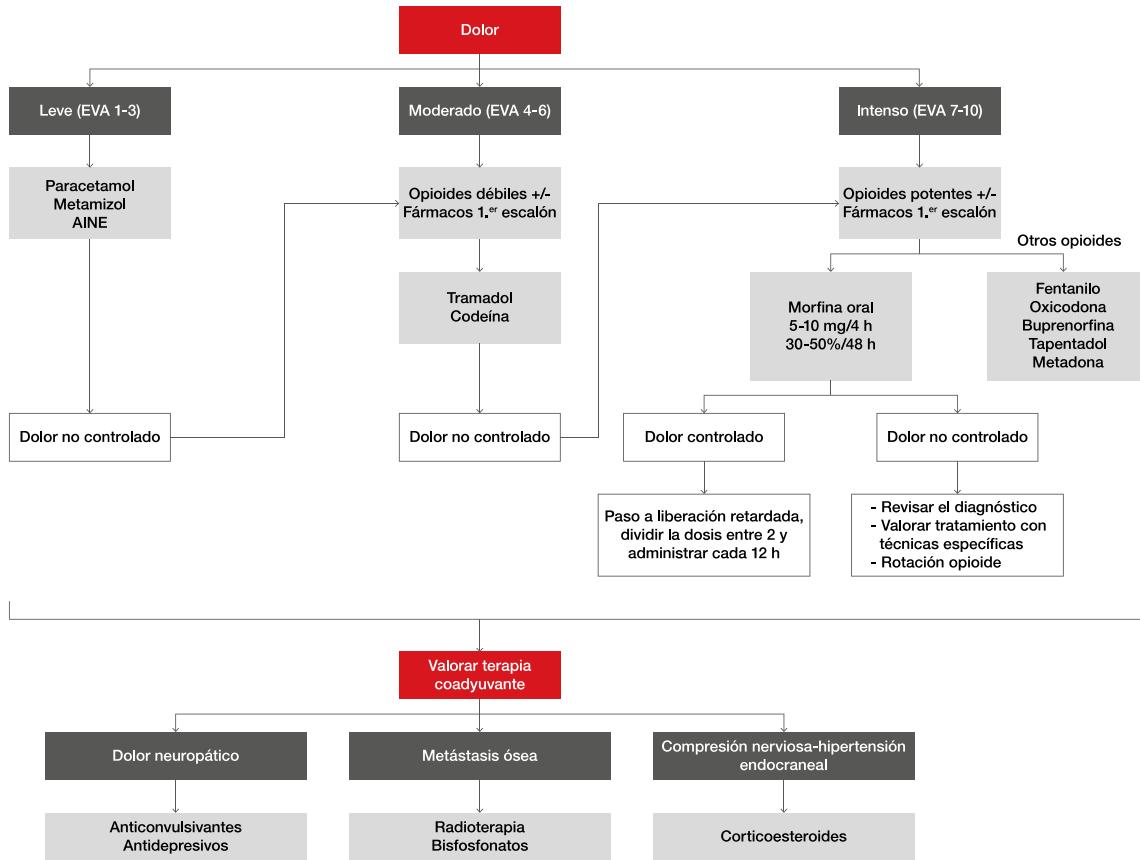
**OPIOIDES POTENTES**

Principio activo/nombre comercial	Inicio dosis	Aumento dosis	Indicaciones
Morfina oral			Paso de subcutánea (s.c.) a oral (v.o.)
Acción rápida (Sevredol® 10-20 mg)	5-10 mg cada 4 h	Dosis total diaria en un 50% hasta obtener alivio (siempre sin excesiva sedación)	Multiplicar por tres la dosis total de morfina s.c.

**Tabla 13.** Tratamiento del dolor

Acción prolongada cada 12 h (MSTR 5, 10, 15, 30, 60, 100 mg) SKENANR 10, 30, 60, 100 mg). Cada 24 h: MST UNICONTINUS	No existen diferencias de potencia analgésica con morfina rápida (10 mg cada 4 h de morfina rápida equivalen a 30 mg cada 12 h de morfina retardada)	Aumentando el 50% de la dosis total diaria que se repartirá entre 12-24 h (según preparado comercial). Los incrementos han de espaciarse cada 48 h	La dosis obtenida se repartirá en dos tomas (cada 12 h), si se usan formas retardadas o en seis (cada 4 h), si se utiliza morfina rápida
<b>Morfina parenteral</b>			<b>Paso de oral a s.c.</b>
Ampollas al 1% de 1 ml (10 mg), al 2% (20 mg), al 2% de 2 ml (40 mg)	5 mg cada 4-6 h	Aumento de dosis total diaria en un 50% Agudizaciones: 5-10 mg, manteniendo la dosis previa	Dividir por dos o tres la dosis total diaria de morfina oral, la dosis obtenida se repartirá cada 4 h
<b>Fentanilo acción rápida</b>			¿Cómo iniciar fentanilo en pacientes que recibían previamente opioides?
<b>Fentanilo acción prolongada</b>			¿Cómo pasar de fentanilo TTS a morfina?
Acción prolongada (parches transdérmicos: fentanilo TTS) (Durogesic® 25, 50, 100 µg/h)	Pacientes no tratados previamente con opioides potentes: parches de 25 µg/h conjuntamente con morfina oral rápida (5-10 mg) o s.c. (5 mg), que se podrá repetir cada 4 h si el paciente tiene dolor	Si el paciente tiene mal control del dolor (necesita 4 dosis o más de morfina rápida o ACTIQ), se incrementará la dosis previa de fentanilo TTS en 25 µg/h	Dosis total de morfina diaria = multiplicar por dos la dosis de fentanilo. Si dosis es de 50, sustituir por morfina oral a razón de 100 mg diarios
<b>OTROS</b>			
Buprenorfina (Buprex® comp. 0,2 mg amp. 0,3 mg)	0,2 mg sublingual y repetir a 12 h si persiste el dolor		
Buprenorfina transdérmica (Transtec® 35, 52,5 y 70 µg/h)	Parche inicial de 35 µg/h	Si precisa 3 o 4 comp. Sublinguales, debe utilizar parche de la siguiente concentración (dosis máxima dos parches de 70 µg/h)	
Oxicodona (Oxycontin® 10, 20, 40, 80 mg)	10 mg cada 12 h	No comercializada en España	
Pentazocina (Sosegon® amp. 30 mg; comp/susp. 50 mg)	30 mg/3-4 h i.m., i.v. o s.c., 50 mg v.o./h o rectal		
Meperidina (Dolantina® amp. 100 mg)	100 mg i.v. o i.m. cada 6-8 h		

amp.: ampollas; comp.: comprimidos; i.m.: vía intramuscular.



**Figura 18.** Algoritmo del dolor.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se corresponden con el primer escalón de la escala analgésica de la OMS. Son eficaces en el control de intensidad leve. Están especialmente indicados, solos o combinados con los opioides, en el tratamiento del dolor por metástasis óseas, afección hepática y tenesmo vesical y rectal.

Los opioides menores, eficaces en el control del dolor moderado, constituyen el segundo nivel de la escala de la OMS. Los más usados son el tramadol y la codeína.

Entre los opioides mayores, la morfina, la oxicodona, el fentanilo transdérmico, el tapentadol y la metadona son igual de eficaces, pero la morfina sigue siendo el opiáceo de elección. La buprenorfina es una buena opción en pacientes con dolores moderados, pero su papel como alternativa a otros opioides mayores no está aún bien definido.

Las formulaciones transdérmicas (fentanilo/buprenorfina) son útiles en caso de dificultad para la deglución, problemas de cumplimiento o preferencias del paciente. Su efecto dura 72 h, por lo



que dificulta los ajustes dosis, no recomendándose en el caso de dolor inestable.

Es importante pautar los analgésicos de forma fija y prever tratamiento analgésico de rescate para las crisis de dolor con fórmulas de liberación rápida. No hay que olvidar el tratamiento precoz de los efectos secundarios previsibles: laxantes para el estreñimiento y antieméticos para las náuseas.

## Delirium

Es un estado confusional agudo que resulta de una disfunción cerebral difusa. Clínicamente se caracteriza por la alteración simultánea de la atención, la percepción, el pensamiento, la memoria, la conducta psicomotora, la emoción y el ritmo sueño-vigilia. Aparece hasta en el 85% de los pacientes terminales, sobre todo en las últimas semanas, y se asocia a un peor pronóstico. La intensidad del cuadro es muy variable. Hay formas hiperactivas, con hiperactividad psicomotora y autonómica que se manifiesta como agitación intensa, temblores y alucinaciones y que pueden llegar a urgencia médica y otras hipoactivas, que pueden confundirse con un cuadro depresivo, con inquietud o somnolencia. También hay formas mixtas, en las que alternan momentos de agitación con otros de letargia.

Los factores causantes o precipitantes del delirium a menudo son múltiples: a) farmacológicos (opioides, benzodiazepinas, antidepresivos, anticolinérgicos y corticoesteroides); b) lesiones neoplásicas cerebrales; c) metabólicos, como hipercalcemia, hiponatremia, deshidratación, insuficiencia hepática y renal; d) infecciones: especialmente respiratorias y urinarias o d) retención urinaria, impactación fecal.

Para el diagnóstico se dispone de instrumentos como el *Confusion Assessment Method* que destaca por su sencillez y eficacia, e incluye: 1) inicio agudo y curso fluctuante, 2) inatención, 3) pensamiento desorganizado y 4) nivel de conciencia alterado. Se requiere que sean afirmativas las dos primeras preguntas, y la tercera o la cuarta.

El tratamiento incluye la aplicación simultánea de medidas etiológicas, generales y tratamiento sintomático (Figura 19). El fármaco de elección es el haloperidol a dosis de 0,5 a 1 mg (vía oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea), cada 45-60 min si fuera preciso.

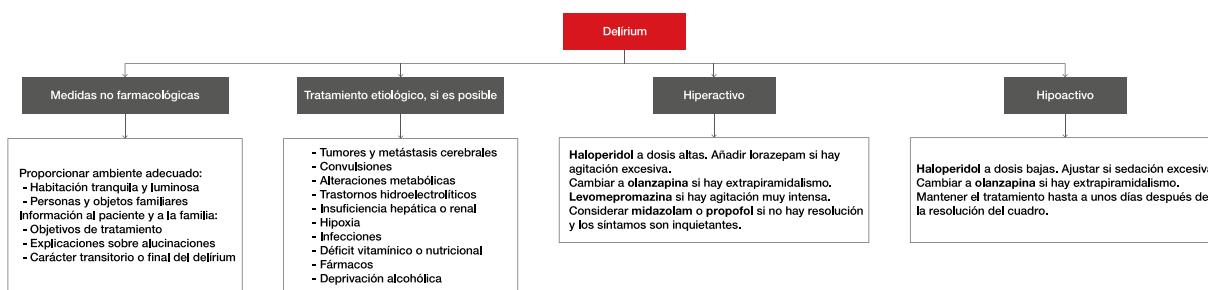


Figura 19. Manejo del delirium.

## Insomnio

Es un síntoma muy frecuente en pacientes con cáncer y se debe a múltiples causas, como control deficiente de otros síntomas (dolor, vómitos, ansiedad, nicturia, etc.), uso de fármacos estimulantes (esteroides, antidepresivos, cafeína, etc.) y trastornos psiquiátricos, incluido el miedo a “dormirse definitivamente”.

En el insomnio de conciliación se aconsejan hipnóticos (zolpidem, zopiclona, zaleplón) y en el insomnio de mantenimiento, benzodiazepinas (lorazepam, lormetazepam, flurazepam). En pacientes con trastornos del ánimo e insomnio son útiles los antidepresivos con perfil sedativo: amitriptilina 10-25 mg/noche, trazodona 50-150 mg/noche, mirtazapina 15-30 mg/noche. Si se asocia delirium, se prescribirán neurolépticos: haloperidol, risperidona, quetiapina, olanzapina. En fases muy avanzadas y con insomnio resistentes a tratamiento por vía oral, puede optarse por la administración subcutánea de midazolam a dosis de 2,5-5 mg, con posibilidad, si fuera preciso, de repetir dosis cada 2-4 h.

## Otros síntomas generales

Pueden aparecer muchos otros síntomas (boca seca y/o dolorosa, convulsiones, diaforesis, diarrea, disfagia, espasmo vesical, espasmo/calambres musculares, fiebre tumoral, hematuria, hipercalcemia, hipertensión endocraneal, prurito, etc.) que requerirán medidas específicas<sup>106-107</sup>.

# Síntomas respiratorios

## Disnea

Está presente en el 70% de los pacientes con cáncer en sus últimas semanas. Se recomienda valorar la intensidad de la disnea para seguimiento y/o valoración de la efectividad de los

tratamientos. Para ello son útiles las escalas analógicas visuales o numéricas verbales (0 al 10), donde 0 es ausencia de disnea y 10 la peor disnea imaginable.

Deberán tratarse en la medida de lo posible las causas reversibles de la disnea como insuficiencia cardíaca, exacerbación de EPOC y asma, broncoespasmo, arritmias cardíacas, anemia, derrame pleural o pericárdico, infección bronquial, embolismo pulmonar o síndrome de la vena cava superior. En otros casos, el objetivo será mejorar la sensación de disnea más que el tratamiento de la causa subyacente.

En cuanto a las medidas terapéuticas generales, se habilitará un entorno adecuado, como habitación sin irritantes, ventilador, abanico, ejercicios de relajación, etc.

La oxigenoterapia puede mejorar la disnea en pacientes con hipoxemia. En los demás casos habrá que individualizar su utilización.

Los opioides por vía oral o parenteral alivian la disnea en enfermedades avanzadas. Se puede iniciar con morfina de liberación retardada, 5 mg/12 h, e incrementar la dosis basal semanalmente según respuesta. La dosis de rescate se pautará con morfina de liberación rápida (1/6 de la dosis basal) en caso de crisis de disnea o para administrar antes de los esfuerzos. Si el paciente ya tomaba opioides previamente, aumentar un 30-50% la dosis previa. Los efectos adversos descritos son los habituales (sомнolencia, náuseas, vómitos, mareo y estreñimiento) y se intentarán prevenir con antieméticos y laxantes. No hay evidencia de que produzcan efectos perjudiciales sobre los gases arteriales o sobre la saturación de oxígeno.

Las benzodiazepinas no se han demostrado eficaces, salvo en la fase muy avanzada de la enfermedad (midazolam a dosis bajas) como terapia añadida a la morfina.

En cuanto a los corticoesteroides sistémicos, aunque no existe evidencia para su empleo, pueden ser útiles en problemas obstructivos de la vía aérea de causa tumoral, en la linfangitis carcinomatosa, en caso de asma o EPOC asociado, etc.

## **Hemoptisis**

Ante una hemoptisis masiva (mayor de 100-200 ml en 24 h) en un paciente oncológico con mal pronóstico, sin posibilidad de tratamiento antineoplásico activo, se debe valorar la necesidad de realizar únicamente pruebas complementarias que permitan excluir causas tratables como trastornos de coagulación, infección respiratoria, etc.

Se adoptarán medidas generales, como reposo en decúbito lateral del lado sanguíneo y uso de antitusivos, como codeína y dextrometorfano.



Ante una hemoptisis masiva, con un paciente en situación terminal o agónica, se planteará la sedación paliativa. El medicamento recomendado inicialmente es el midazolam a dosis de 2,5-5 mg por vía intravenosa o subcutánea. Se repetirá la dosis hasta alcanzar una sedación adecuada.

## Hipo

Es un reflejo respiratorio patológico caracterizado por el espasmo del diafragma, que provoca una inspiración rápida con un cierre secundario de la glotis. Puede llegar a ser causa de importante sufrimiento del paciente o su familia. Las causas más frecuentes son: irritación diafragmática o del nervio frénico, distensión gástrica, tumoración cerebral e infección.

Aunque no hay estudios concluyentes, se recomienda: a) baclofeno 5 mg/8 h (60 mg/24 dosis máxima) (de primera elección); b) metoclopramida (10 ml/4-6 h), si hay distensión gástrica; c) gabapentina (300-400 mg/día hasta 400 mg/8 h) asociada a baclofeno si no hay mejoría; d) clorpromazina (25 mg/12 h o haloperidol 2,5-5 mg/8-12 h) si hay delirium asociado. En casos refractarios se ha utilizado incluso la colocación de sonda nasogástrica.

## Tos

Los pacientes oncológicos pueden presentar tos debida a diferentes causas, relacionadas o no con su enfermedad principal (Tabla 14). En los pacientes con cáncer pulmonar, está presente entre el 4% y 86% de los casos y, en otros cánceres, en el 23-37%. Con respecto al manejo terapéutico de la tos, véase el capítulo correspondiente. Aquí mencionaremos únicamente, como circunstancia específica del contexto de estos pacientes, la posibilidad de iniciar tratamiento con morfina si fracasan otras medidas.

**Tabla 14.** Causas más frecuentes de tos

Tos debida al tumor	Tos debida a otras causas
Atelectasias	Bronquiectasias
Obstrucción/compresión de vía aérea	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma
Fístula en esófago o vías respiratorias	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Derrame pleural/pericárdico	Goteo nasal posterior
Linfangitis carcinomatosa	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y otros fármacos
Tratamiento con quimioterapia/radioterapia	Infecciones respiratorias Insuficiencia cardíaca TEP



# Síntomas digestivos

## Náuseas y vómitos

Son muy frecuentes en pacientes con cáncer avanzado y, según el lugar de los estímulos desencadenantes, se clasifican en: vómitos centrales, cuando los estímulos proceden de regiones supratentoriales (psicógenos, estimulación laberíntica –receptores H1–, centro del vómito, etc.) y vómitos periféricos, que se deben a la activación de quimio y mecanorreceptores situados en vísceras huecas y cavidad peritoneal, como irritación de mucosa gástrica, distensión de la pared gástrica o de la vía biliar, irritación de receptores serosos y estreñimiento.

Para el tratamiento véase la [tabla 15](#).

**Tabla 15.** Tratamiento antiemético

Indicación	Tratamiento	Posología
Vómitos por quimioterapia e hipertensión endocraneal	Dexametasona	4-16 mg/día v.o., s.c., i.v.
Vómitos de origen periférico: gastroparesia, irritación mucosa gástrica, compresión extrínseca de estructuras digestivas, tos, etc.	Metoclopramida	15 mg-60 mg/día en 2-4 tomas v.o., s.c., i.v., i.m. (30 min antes comidas)
	Domperidona	10-20 mg/6-8 h v.o.
Náuseas y vómitos por quimioterapia o radioterapia	Ondansetrón	12-24 mg/día v.o., s.c., i.v.
Vómitos por opioides, insuficiencia renal o hipercalcemia	Haloperidol	1,5-5 mg/día v.o., s.c., i.v.
Vómitos intensos de origen central	Clorpromazina	25-50 mg/6-8 h v.o., i.v.

## Estreñimiento

Su prevalencia varía entre un 50% de pacientes con enfermedad oncológica avanzada y un 90% en aquellos que además toman opiáceos. Las principales causas en los pacientes con cáncer y enfermedades crónicas avanzadas son: a) relacionadas con la enfermedad: inmovilidad, deficiencias nutricionales, disminución ingesta líquidos, obstrucción intestinal por masas tumorales; b) farmacológicas: opioides, diuréticos, AINE, antidepresivos tricíclicos, ondansetrón, octreótida, sulfato de hierro; c) neurológicas: compresión medular, neuropatía visceral paraneoplásica, infiltración del plexo sacro, y d) metabólicas: hipercalcemia, hipopotasemia, hipotiroidismo y deshidratación. El objetivo terapéutico será conseguir al menos una deposición no dificultosa cada 48 h, eliminando los factores que potencian el estreñimiento, corrigiendo las alteraciones hidroelectrolíticas, retirando o sustituyendo los fármacos



potencialmente astringentes y aumentando la ingesta de líquidos. Además, pueden emplearse laxantes, enemas o fármacos coadyuvantes en monoterapia o combinados, según la situación clínica (Tabla 16).

**Tabla 16.** Tratamiento del estreñimiento

Tratamiento	Posología	Mecanismo de acción
Laxante simple (LS)	• Bisacodilo (Dulco-laxo® 1 cp en cena) • Senósido (Purseenid® 1 cp/8h o Justelax® 15 ml v.o. en el desayuno)	Estimulantes de la motilidad intestinal
Laxantes dobles (LD)	• LS + Parafina (Emuliquen® 1/12 h)	Lubricante: disminuye la tensión de superficie, permitiendo la penetración de agua en el interior de las heces
Laxante triple (LT)	LD + Lactulosa (Duphalac® 1/8 h) o Macrogol® (Movicol®, Molaxole®, Casenlax®: 1/8 h)	Osmótico: retienen fluidos en el intestino por ósmosis o modificando la distribución de agua de las heces
Enema simple	Enema Casen® 250 ml	
Enema modificado	Enema Casen® 250 ml + lactulosa + aceite oliva + agua templada por sonda rectal	Ablande heces impactadas

# Bibliografía

1. Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(10):578-85.
2. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radio* 2010;83(991):554-68.
3. Liu F, Tai A, Lee P, Biswas T, Ding GX, El Naqa I, et al. Tumor control probability modeling for stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer using multiple bio-physical models. *Radiother Oncol* 2017;122(2):286-94.
4. Boss MK, Bristow R, Dewhirst MW. Linking the history of radiation biology to the hallmarks of cancer. *Radiat Res* 2014;181(6):561-77.
5. Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Semin Radiat Oncol* 2015;25(1):11-7.
6. Burnette B, Weichselbaum RR. The immunology of ablative radiation. *Semin Radiat Oncol* 2015;25(1):40-5.
7. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(2):254-62.
8. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):862-70.
9. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, et al; Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2014;190(1):26-33.
10. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124(1):11-7.
11. Taylor A, Powell ME. Intensity-modulated radiotherapy—what is it? *Cancer Imaging* 2004;4(2):68-73.
12. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-900.
13. Chan C, Lang S, Rowbottom C, Guckenberger M, Faivre-Finn C; IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Intensity-modulated radiotherapy for lung cancer: current status and future developments. *J Thorac Oncol* 2014;9(11):1598-608.
14. Machtay M, Bae K, Movsas B, Paulus R, Gore EM, Komaki R, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation

Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):425-34.

15. Mehta N, King CR, Agazaryan N, Steinberg M, Hua A, Lee P. Stereotactic body radiation therapy and 3-dimensional conformal radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a pooled analysis of biological equivalent dose and local control. *Pract Radiat Oncol* 2012;2(4):288-95.
16. Brooks ED, Sun B, Zhao L, Komaki R, Liao Z, Jeter M, et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(4):900-7.
17. Mancini BR, Park HS, Harder EM, Rutter CE, Corso CD, Decker RH, et al. Elderly patients undergoing SBRT for inoperable early-stage NSCLC achieve similar outcomes to younger patients. *Lung Cancer* 2016;97:22-7.
18. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1149-56.
19. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol* 2011;101(2):250-4.
20. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, Timmerman R, Straube WL, Bosch WR, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1235-42.
21. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, Jin M, Wynne JF, von Eyben R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015;89(1):50-6.
22. Roesch J, Panje C, Sterzing F, Mantel F, Nestle U, Andratschke N, et al. SBRT for centrally localized NSCLC - What is too central? *Radiat Oncol* 2016;11(1):157.
23. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4833-9.
24. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):685-92.
25. Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013;106(3):276-82.
26. Shah JL, Loo BW Jr. Stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2017;27(3):218-28.

27. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):989-96.
28. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore E, Edelman MJ, Galvin JM, et al. RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl; abstr 7523).
29. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology* 2015;16(6):630-7.
30. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(3):662-70.
31. Louie AV, van Werkhoven E, Chen H, Smit EF, Paul MA, Widder J, et al. Patient reported outcomes following stereotactic ablative radiotherapy or surgery for stage IA non-small-cell lung cancer: Results from the ROSEL multicenter randomized trial. *Radiother Oncol* Oct 2015;117(1):44-8.
32. Shaverdian N, Wang PC, Steinberg M, Lee P. The patient's perspective on stereotactic body radiation therapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung cancer* 2015;90(2):230-3.
33. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
34. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, 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):187-99.
35. Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1042-4.
36. Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, Higgins GS, McGale P, Partridge M, et al. Dose and fractionation in radiation therapy of curative intent for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(4):736-47.
37. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2788-97.

38. Sher DJ, Koshy M, Liptay MJ, Fidler MJ. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2014 Jul 1;120(13):2060-8.
39. Jegadeesh N, Liu Y, Gillespie T, Fernández F, Ramalingam S, Mikell J, et al. Evaluating intensity-modulated radiation therapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: results from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2016;17(5):398-405.
40. Chan C, Lang S, Rowbottom C, Guckenberger M, Faivre-Finn C; IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Intensity-modulated radiotherapy for lung cancer: current status and future developments. *J Thorac Oncol* 2014;9(11):1598-608.
41. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD1, Schild SE, Bogart JA, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(1):56-62.
42. Movsas B, Hu C, Sloan J, Bradley J, Komaki R, Masters G, et al. Quality of life analysis of a radiation dose-escalation study of patients with non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 0617 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:359-67.
43. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, et al. Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124(1):1-10.
44. de Dios NR, Sanz X, Foro P, Membrive I, Reig A, Ortiz A, et al. Accelerated hypofractionated radiation therapy (AHRT) for non-small-cell lung cancer: can we leave standard fractionation? *Clin Transl Oncol* 2017;19(4):440-7.
45. Xie SS, Li M, Zhou CC, Song XL, Wang CH. Prophylactic cranial irradiation may impose a detrimental effect on overall survival of patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(7):e103431.
46. Thomas M, Rübe C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, 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):636-48.
47. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015;386(9998):1049-56.
48. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Postoperative radiation therapy is associated with improved overall survival in incompletely resected stage II and III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2727-34.
49. Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, Nickleach DC, Liu Y, Lipscomb J, et al. Postoperative

radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2015;10(3):462-71.

50. Spoelstra FO, Senan S, Le Péchoux C, Ishikura S, Casas F, Ball D, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1106-13.
51. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 2017;19(2):162-74.
52. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
53. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(4):419-25.
54. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. The effect of gene alterations and tyrosine kinase inhibition on survival and cause of death in patients with adenocarcinoma of the lung and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(2):406-13.
55. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 2017;3(6):827-31.
56. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016;388(10055):2004-14.
57. Li J, Brown PD. The diminishing role of whole-brain radiation therapy in the treatment of brain metastases. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1023-4.
58. Mehta MP, Aoyama H, Gondi V. The changing role of whole-brain radiotherapy: demise or time for selective usage? *JAMA Oncol* 2017;3(8):1021-2..
59. Oskan F, Ganswindt U, Schwarz SB, Manapov F, Belka C, Niyazi M. Hippocampus sparing in whole-brain radiotherapy. A review. *Strahlenther Onkol* 2014;190(4):337-41.
60. Patel SH, Rimner A, Foster A, Zhang Z, Woo KM, Yu HA, et al. Patterns of initial and intracranial failure in metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Lung Cancer* 2017;108:109-14.

61. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, 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;35(10):1070-7.
62. Soon YY, Leong CN, Koh WY, Tham IW. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015;114(2):167-72.
63. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, Lo SS, Ricardi U, Sahgal A, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017;53:25-37.
64. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8-10.
65. Dagan R, Lo SS, Redmond KJ, Poon I, Foote MC, Lohr F, et al. A multi-national report on stereotactic body radiotherapy for oligometastases: patient selection and follow-up. *Acta Oncologica* 2016;5:633-7.
66. Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. *J Radiat Res* 2016;pii: rrw006.
67. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013;82(2):197-203.
68. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15(5):346-55.
69. Li D, Zhu X, Wang H, Qiu M, Li N. Should aggressive thoracic therapy be performed in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer? A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2017;9(2):310-7.
70. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer guidelines. Version 6.2017. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
71. Camps C, Felip E, García-Campelo R, Trigo JM, Garrido P; SEOM (Spanish Society of Medical, Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15:977-84.
72. Villar F, Muguruza I, Belda J, Molins López-Rodó L, Rodríguez PM, Sánchez de Cos J, et al. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol* 2016;52(7):378-88.
73. Herzberg B, Campo MJ, Gainor JF. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2017;22(1):81-8.
74. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of



EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(2):213-27.

75. Marchetti A, Barberis M, de Lorito A, Pace MV, di Lisio Ch, Felicioni L, et al. ROS1 gene fusions in advanced lung cancer in women: a systematic analysis, review of the literature and diagnosis algorithm. doi: 10.1200/PO.16.00010 *JCO Precision Oncology* - published online February 22, 2017.
76. Soo RA, Stone EAC, Cummings KM, Jett JR, Fiekd JK, Path FRC, et al. Scientific advances in thoracic Oncology 2016. *J Thorac Oncol* 2017;1183-209.
77. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Última actualización: diciembre de 2016.
78. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee K-H, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2017.
79. Mok TS, Wu Y-L, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Eng J Med* 2017; 376:629-640.
80. Shaw AT, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): primary results of the global phase III ALEX study. 2017. ASCO annual meeting. Abstract LBA 9008. Disponible en: <https://meetinglibrary.asco.org>.
81. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2016;375:1823-33.
82. Manegold CH, Dingemans AMC, Gray JH E, Nakagawa K, Nicolson M, Peters S, et al. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2017;12:194-207.
83. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Small cell lung cancer guidelines. Version 3.2017. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
84. Kalemkerian GP, Gadgeel Sh M. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:99-104.
85. Meerbeeck JPV, Fennell DA, De Ruysscher DKM. Small cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1741-55.
86. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e400S-19S.
87. Verma V, Simone Ch B, Zhen W. Stereotactic radiotherapy for stage I small cell lung cancer. *The oncologist* 2016;21:131-33.

88. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet* 2017;18:1116-25.
89. Slotman BJ, Van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JI, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer; a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36-42.
90. Antonia SJ, López Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre open-label phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-95.
91. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom Management in Patients with Lung Cancer. *Chest*. 2013 May; 143(5 Suppl):e498S-e512S.
92. Scharaufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena cava obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981;70(6):1169-74.
93. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome-a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008;28(5):1642-7.
94. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practise. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *Engl J Med* 2007;356:1862-9.
95. Graham PH, Capp A, Delaney G, Goozee G, Hickey B, Turner S, et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(1):70.
96. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:211.
97. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643-8.
98. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3597-604.
99. Van den Bongard HJ, Boot H, Baas P, Taal BG. The role of parallel stent insertion in patients with esophagorespiratory fistulas. *Gastrointest Endosc* 2002;55(1):110-5.
100. Herth FJ, Peter S, Baty F, Eberhardt R, Leuppi JD, Chhajed PN. Combined airway and oesophageal stenting in malignant airway-oesophageal fistulas: a prospective study. *Eur Respir J* 2010;36(6):1370-4.
101. Olfert JA, Penz ED, Manns BJ, Mishra EK, Davies HE, Miller RF, et al. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion. *Respirology* 2017;22(4):764-70.
102. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an



indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(22):2383-9.

103. Chun-Yu Lin, Fu-Tsai Chung. Central airway tumors: interventional bronchoscopy in diagnosis and management. *J Thorac Dis* 2016;8(10):E1168-E1176.
104. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27(6):1258-71.
105. Saiz Cáceres F, Saiz Rodrigo E, Cano Lucena P, Gómez Parras B. Cuidados paliativos en neumología. Capítulo 27. Algoritmos en neumología (3.<sup>a</sup> ed.). Editor, Corral Peñafiel J. S<sup>o</sup> Neumología. CIBER Enfermedades Respiratorias. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. ISBN: 978-84-697-2276-3. Depósito Legal: CC-000134-2017.
106. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.<sup>o</sup> 20006/08.
107. Chang V. Approach to symptom assessment in palliative care. In UpToDate. Arnold R (ed) UpToDate. Waltham, MA, 2017.
108. García Polo C, López Campos Bodineau JL, Arnedillo Muñoz A. Cáncer de pulmón. Manejo del paciente terminal. Medidas paliativas. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Capítulo ISBN. 84-8473-409-9.
109. Sánchez Correas MA, Cuervo Pinna MA. Guía de Sedación Paliativa del PRCPex (Programa Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura) 2014. Servicio Extremeño de Salud.
110. López-Nogales BL. Validación del Índice Pronóstico de Supervivencia (Pap Score) en Cuidados Paliativos. Jefatura de la Clínica de Cuidados Paliativos, Centro Estatal de Oncología (CEO), Hermosillo, Son., México. ARTÍCULO ORIGINAL
111. Benítez-Rosario MA, González T. Tratamientos protocolizados en cuidados paliativos. Madrid. CANPAL, 2010.