

DOCUMENTO DE CONSENSO SAC:
***PREGUNTAS Y RESPUESTAS PRÁCTICAS EN EL ABORDAJE
DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN ESTADIO
III IRRESECCABLE***

REVISTA SAC- VOL. 14- Nº 1- 2022

ÍNDICE.-

1. Autoras y Junta Directiva	4
2. Introducción	5
3. <i>Pregunta 1:</i> ¿Presentar a todos los pacientes en Comité puede influir significativamente en su evolución?	7
4. <i>Pregunta 2:</i> ¿Habría que realizar RM craneal en todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón localmente avanzado?	11
5. <i>Pregunta 3:</i> Con los recursos reales de los que disponemos en el SAS, ¿en qué caso estaría indicada la realización de EBUS como parte de la estadificación para la confirmación/descarte de adenopatías mediastínicas?	
3.1- En pacientes PET positivo y EBUS negativo, ¿confiamos en ese EBUS negativo o confiamos en PET?, y si es paciente candidato a RT-QT, ¿incluimos esas estaciones mediastínicas en el tratamiento?.....	14
6. <i>Pregunta 4:</i> Según la clasificación TNM (8ª ed.), la presencia de un nódulo pulmonar en otro lóbulo ipsilateral al tumor se clasifica como T4, ¿debemos tratarlo de forma radical?. Asimismo, los N3 por adenopatías supraclaviculares ¿se tratarán con RT-QT concomitante?	20
7. <i>Pregunta 5:</i> ¿Qué factores determinan a un paciente como candidato a tratamiento con radioquimioterapia frente a quimioterapia seguida de tratamiento radioterápico?	22
8. <i>Pregunta 6:</i> ¿Pruebas de función respiratoria en todos los casos? ¿qué parámetros se solicitan?	24
9. <i>Pregunta 7:</i> En caso de estadio III marginalmente resecable, ¿debería ir a RT-QT de entrada o se debe intentar la opción quirúrgica?	25
10. <i>Pregunta 8:</i> ¿Qué son determinantes en la elección de pacientes para tratamiento concomitante?	27

11. *Pregunta 9: ¿Qué factores dosimétricos son determinantes para realizar tratamiento combinado?29*
12. *Pregunta 10: ¿Se ha demostrado beneficio en la terapia trimodal (RT-QT seguida de cirugía) frente a RT-QT radical?33*
13. *Pregunta 11: ¿Qué beneficio aporta el tratamiento concomitante frente al tratamiento secuencial?35*
14. *Pregunta 12: ¿Qué beneficio aportan la RT-QT concomitante y la inmunoterapia adyuvante en supervivencia global? ¿Hay algún beneficio en incluir QT neoadyuvante o adyuvante?37*
15. *Pregunta 13: ¿Escalar dosis de RT ayuda a la supervivencia de estos pacientes?41*
16. *Pregunta 14: ¿Cuál es el mejor esquema de quimioterapia y radioterapia en la concomitancia?43*
17. *Pregunta 15: ¿Límite de volumen tumoral para indicar tratamiento secuencial?47*
18. *Pregunta 16: ¿Cómo podemos optimizar los factores dosimétricos?, ¿IMRT, TAC 4D?52*

TRATAMIENTO DE SOPORTE Y SEGUIMIENTO

19. *Pregunta 17: ¿Se consideran los parámetros dosimétricos en función de los resultados de las pruebas de función respiratoria?*
- 17.1 ¿A peor función respiratoria, valores dosimétricos más restrictivos?. ¿Existe algún límite definido a partir del cual no realizaríamos un tratamiento?55*
20. *Pregunta 18: El aumento de dosis bajas que provoca la VMAT en pulmón, ¿tiene una correlación con una mayor tasa de neumonitis a largo plazo?57*
21. *Pregunta 19: ¿Qué tratamientos de soporte debemos asegurar para conseguir la mejor respuesta?58*

22. *Pregunta 20: ¿Cómo podemos optimizar los factores clínicos?, ¿se debe hacer intervención nutricional temprana?, ¿existe algún radioprotector eficaz?. ¿Se benefician todos los pacientes de una derivación en la primera consulta a Nutrición?, ¿SNG desde el inicio en caso de alta carga mediastínica?*61

23. *Pregunta 21: ¿Cuándo se debe realizar la primera reevaluación tras tratamiento con radioquimioterapia?*

 21.1 *¿Existen contraindicaciones para el inicio de la inmunoterapia adyuvante?*63

24. *Pregunta 22: Seguimiento: ¿con qué pruebas y cada cuanto tiempo?*65

25. *Bibliografía*68

AUTORAS Y JUNTA DIRECTIVA.-

AUTORAS.-

Alicia Román Jobacho
Elena Montero Perea
Irene Fajardo Paneque
Alba María Ruiz Martínez
Rosa León-Salas Ordoñez
Carmen María Bueno Serrano

JUNTA DIRECTIVA SOCIEDAD ANDALUZA DE CANCEROLOGÍA.-

Presidente- Ismael Herruzo Cabrera
Presidente Asesor- Ana Serradilla Gil
Vicepresidente- Elena Montero Perea
Secretario General- Antonio Lazo Prados
Tesorero- José Luis López Guerra
Vocal de Almería- Mariana Teresa Peña Perea
Vocal de Cádiz- Isabel Villanego Beltrán
Vocal de Córdoba- Sonia García Cabezas
Vocal de Granada- Vanessa Jerviz Guía
Vocal de Huelva- José Manuel Rico Pérez
Vocal de Jaén- Ángeles Sánchez Gálvez
Vocal de Málaga- José M^a Azcoaga Blasco
Vocal de Sevilla- Santiago Velázquez Miranda

ISSN.- 1577-6875

DISEÑO Y MAQUETACIÓN.-

GRUPO SUREVENTS

INTRODUCCIÓN.-

El cáncer de pulmón sigue siendo una de las principales causas de muerte relacionada con el cáncer, con unas tasas de morbimortalidad muy elevadas, suponiendo un problema relevante de salud pública. Hoy en día se ha puesto en valor la importancia de la realización del diagnóstico histológico y estadificación en el menor tiempo posible. (1).

En Andalucía el cáncer de pulmón constituye la principal causa de muerte por cáncer en los varones y la quinta en mujeres. (2)

Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) presentan enfermedad localmente avanzada al diagnóstico, el estadio III se caracteriza por ser uno de los subgrupos de mayor heterogeneidad en la que se emplea con mayor frecuencia un enfoque multimodal que involucra cirugía, radiación y agentes sistémicos. El carácter multimodal que caracteriza el tratamiento del estadio III hace que encontremos una amplia variabilidad en la secuencia de los tratamientos entre instituciones e incluso entre profesionales (3).

El estándar de tratamiento para pacientes con CPNM estadio III irresecables con buen estado general es la radioquimioterapia concomitante, con respuestas objetivadas del 50 al 70% y supervivencias a los 3 años del 15 al 20% (4), este esquema ha demostrado un aumento de supervivencia global del 5% con respecto al tratamiento secuencial.

El tratamiento estándar para la etapa IIIA irresecable o inoperable y la enfermedad en estadio IIIB y IIIC es la radioquimioterapia concurrente (5), mientras que el tratamiento de IIIA potencialmente resecable es más complejo y controvertido. La combinación de radioterapia y quimioterapia tiene como finalidad aumentar el control local y eliminar las micrometástasis existentes con una toxicidad en los tejidos sanos aceptable (4). La combinación adecuada y la secuencia de los componentes de tratamiento resulta vital para el pronóstico de estos pacientes y aún hoy día continúa en estudio.

La radioquimioterapia es compleja, los regímenes más comúnmente utilizados son Cisplatino/ Etopósido o Carboplatino/ Paclitaxel. Las combinaciones basadas en Cisplatino han demostrado proporcionar mejores resultados en comparación con las que lo hacen con Carboplatino aunque éste último puede ser más beneficioso para pacientes mayores y aquellos con múltiples comorbilidades. La dosis estándar de radioterapia concurrente ha quedado establecida en 60-66 Gy tras demostrarse en el

ensayo RTOG 0617 que dosis elevadas no aportaba beneficios y si potenciaba los efectos secundarios. Sin embargo durante la pandemia por SARS-CoV-2 en un intento de disminuir la exposición de los pacientes al ambiente hospitalario y de optimizar los recursos, numerosos servicios de Oncología Radioterápica han ofrecido, tanto secuencial como en concomitancia con agentes citostáticos, regímenes de tratamientos hipofraccionados con dosis biológicas equivalentes y que en estudios previos han demostrado ser seguros y efectivos. (6)

La mediana supervivencia libre de progresión en CPNM localmente avanzado es pobre (aproximadamente 8 meses), y solo aproximadamente el 15% de los pacientes están vivos a los 5 años en la era preinmunoterapia. La quimioterapia neoadyuvante o de consolidación no han demostrado beneficios en supervivencia.

El ensayo PACIFIC 6 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03693300 actualizado posteriormente a 5 años) ha establecido un nuevo estándar de tratamiento para el CPNM en estadio III irreseccable, demostrando aumento significativo de supervivencia al añadir Durvalumab adyuvante al fin del tratamiento con radioquimioterapia concomitante durante 12 meses vs placebo. La mejoría en supervivencia fue general, pero el mayor beneficio se objetivó en los pacientes con mayor porcentaje de PDL-1

Los resultados a cinco años, recientemente notificados, confirman la mayor evolución en supervivencia de las últimas décadas.

La investigación en nuevos fármacos, terapias dirigidas y los avances en el tratamiento radioterápico (estandarización en la realización de TC de simulación que evalúan el movimiento respiratorio, técnicas de alta conformación como la radioterapia de intensidad modulada, los avances en la verificación del posicionamiento con radioterapia guiada por imagen, la automatización junto el uso de la inteligencia artificial para optimizar el flujo de trabajo y homogeneizar la calidad de la atención) mantienen la promesa de mejorar la supervivencia y la condición de vida de estos pacientes, estando en constante evolución. (6,7)

Este consenso persigue homogeneizar la práctica clínica en el estadio III de CPNM a nivel autonómico, aportando evidencia científica actualizada y estableciendo recomendaciones clínicas que permitan ofrecer el mejor tratamiento disponible a todos los pacientes de la Comunidad Andaluza.

PREGUNTAS.-

PREGUNTA 1.-

¿Presentar a todos los pacientes en Comité puede influir significativamente en su evolución?

El manejo del cáncer de pulmón es un desafío debido a la diversidad biológica subyacente de la enfermedad y la complejidad de sus pacientes.

Las múltiples opciones de tratamiento requieren de una estrecha colaboración entre los especialistas para desarrollar un plan de manejo basado en evidencia y adaptado a cada paciente.

La colaboración es la piedra angular de la atención multidisciplinar. La atención multidisciplinar del cáncer es uno de los diez objetivos descritos en la Declaración de calidad de la atención del cáncer de las principales Sociedades Científicas internacionales como la ASTRO, ESTRO, ASCO, ESMO. Específicamente, las pautas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el tratamiento del cáncer de pulmón recomiendan que el diagnóstico y el tratamiento deben basarse en un consenso de especialistas en un entorno multidisciplinario (27,28,30). Además, la evaluación del paciente en un entorno multidisciplinario es un indicador de rendimiento (Key Performance Indicator KPI) en el cáncer de pulmón, es conocido también como indicador clave o medidor de desempeño o indicador clave de rendimiento, es una medida del nivel del rendimiento de un proceso. El valor del indicador está directamente relacionado con un objetivo fijado previamente y normalmente se expresa en valores porcentuales. (4,8)

Tenemos varios modelos de prestación de atención multidisciplinaria en términos de resultados para los pacientes con cáncer de pulmón. En estos se han evaluado una multitud de resultados como: el impacto de la atención multidisciplinaria en la supervivencia, la utilización del tratamiento, la adherencia al tratamiento basado sólo en las guías clínicas; la puntualidad del tratamiento, la adecuada derivación a cuidados paliativos, la calidad de vida, la satisfacción del paciente y la inclusión en ensayos clínicos. (8,9)

Una revisión sistemática realizada en 2008 identificó 16 estudios de atención multidisciplinaria del cáncer de pulmón, incluyendo un ensayo aleatorizado, siete estudios de prevención y siete series de casos o auditorías. Sin embargo, de los cinco estudios que examinaron la supervivencia, sólo dos mostraron mejoras modestas posteriores a la implementación de una atención multidisciplinaria. La evidencia del

impacto de la atención multidisciplinaria en la supervivencia del cáncer de pulmón es variada, desde una mejora de la supervivencia estadísticamente significativa para los pacientes que fueron tratados dentro de un entorno multidisciplinario, a una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia y finalmente ningún beneficio de supervivencia en los pacientes. (8,10,11,12,13,14,15,16,17,18, 22)

Si analizamos de manera individualizada la utilización de los recursos encontramos que: (8,14,15,20,21)

1.- Impacto en la utilización de la cirugía: parece que hubo menos pacientes con enfermedad N2 patológica después de la cirugía, el estado de los márgenes quirúrgicos no varió. En general, la discusión multidisciplinaria de casos parece aumentar las tasas de cirugía también para el CPCNP en estadios I y II por mejorar el acceso a esta cirugía al existir una vía de derivación establecida para la revisión del cirujano torácico y en el caso de la presencia de un menor porcentaje de pN2, la reflexión que se hace es que quizás reflejan una mejor estadificación preoperatoria.

2.- Utilización de Radioterapia: Boxer y col. Encontraron que la utilización de la radioterapia se duplica si se hablaba de los pacientes en un ambiente multidisciplinar, encuentran un aumento en la tasa de radioterapia curativa en pacientes ancianos (3% al 12%, $P=0,004$), una probabilidad mayor de someterse a radioquimioterapia concomitante para el CPCNP en estadio IIIA si se discutieron en un comité multidisciplinar. La edad y el estadio del tumor fueron predictores independientes de la modalidad de tratamiento. A pesar de las limitaciones de los estudios, en general, la discusión multidisciplinar conduce a que más pacientes reciban radioterapia, tanto curativa como paliativa.

3.- Quimioterapia: la atención multidisciplinaria de los pacientes con cáncer de pulmón se asocia con un aumento en la recomendación de quimioterapia en general. El período en el que publicaron todos los ensayos fue anterior al uso de terapias dirigidas o inmunoterapia, por lo tanto, esto no se evaluó como resultado de la atención multidisciplinaria.

4.- El impacto de una discusión multidisciplinaria sobre el tratamiento de la guía se ha abordado en varios estudios y en todos ellos encontraron una mayor adherencia al manejo de las guías para los pacientes discutidos en un entorno multidisciplinar. Desgranando las terapias se observó una adherencia respecto a las guías del 88% la radioterapia; 77% en cuanto a la quimioterapia y un 58% de la cirugía. A destacar, nos encontramos que una proporción significativamente mayor de pacientes con CPNM en estadio III que fueron evaluados en un entorno multidisciplinar se trataron según las pautas del hospital (89% vs 35%, $P<0,001$). Las razones para no ofrecer la terapia de referencia incluyeron la decisión del médico, la

comorbilidad y los factores técnicos que impidieron la administración segura de radioterapia.

5.- Para los pacientes revisados en un entorno multidisciplinar se encuentra una mejora en el tiempo promedio desde la primera cita clínica hasta el inicio del tratamiento para los pacientes con CPCNP en estadio III (19,9 frente a 27,3 días, $P=0,04$). En general, los estudios muestran un menor tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento. En el CPNM en estadio III y IV hubo una mejor supervivencia asociada con un tiempo más corto desde el diagnóstico hasta el tratamiento, sin embargo no hubo asociación entre un tiempo más corto al inicio del tratamiento y beneficio de supervivencia en el CPCNP en estadio temprano.

6.- Calidad de vida y satisfacción del paciente: Se han registrado altos niveles de angustia en pacientes con cáncer de pulmón. Además, se ha demostrado que la calidad de vida del paciente con cáncer de pulmón avanzado es un factor pronóstico independiente aunque pocos estudios que indaguen en el impacto de la atención multidisciplinaria sobre la calidad de vida en el cáncer de pulmón pero intuimos que la evaluación multidisciplinaria puede ofrecer una oportunidad para detectar angustia y preocupaciones psicosociales y proporcionar vías de derivación rápidas a los servicios adecuados.

7.- En cinco estudios: un ensayo controlado aleatorio, tres revisiones retrospectivas antes y después del establecimiento de una clínica multidisciplinaria y un estudio de cohorte prospectivo, aprecian una tendencia no significativa hacia una mejor organización y experiencia.

8.- Dos estudios buscan la asociación entre un enfoque multidisciplinar y la posibilidad de ser incluido el paciente en un ensayo clínico y encontraron que los pacientes con cáncer de pulmón que fueron atendidos en un entorno multidisciplinar tenían más probabilidades de ser incluidos en un ensayo clínico (55 pacientes) en comparación con los pacientes que no fueron atendidos en la clínica (6 pacientes). Sin embargo otros autores como Freeman y *col.* Encontraron un aumento no significativo en la proporción de pacientes en ensayo clínico para el grupo multidisciplinar (11% vs 7%, $P=0,07$). Ambos estudios están limitados por un tamaño de muestra pequeño y un diseño de estudio retrospectivo.

9.- Impacto en la utilización del tratamiento: En la literatura encontramos un estudio retrospectivo en el cual el tratamiento curativo tuvo el doble de probabilidades de recomendarse a los pacientes discutidos en un medio multidisciplinar (44% frente a 22%, $P<0,001$). También en la literatura destaca un aumento en el cumplimiento del plan previsto. Las tasas de concordancia entre las recomendaciones multidisciplinarias y el tratamiento administrado varían entre el 63 y el 96%. El manejo clínico concordante es importante, ya que se ha demostrado que

se asocia significativamente con una mejor supervivencia media y libre de progresión. Los pacientes que recibieron atención concordante tuvieron un retraso significativamente más corto hasta el inicio de la terapia definitiva ($p < 0,002$) una supervivencia general más prolongada ($p < 0,004$) y una supervivencia libre de progresión ($p < 0,02$).

10.- Concretamente en el estadio III, a pesar de que muchos estudios demuestran una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes tratados tras un planteamiento en un comité de expertos, estos estudios están limitados por un diseño de ensayo retrospectivo y variado, un número reducido de pacientes y las dificultades para tener en cuenta los factores de confusión que afectan la supervivencia en este grupo de pacientes. Forrest y col. Mediana de supervivencia en estadio III/IV después de presentarse en un comité multidisciplinar (6,6 frente a 3,2 meses, $P < 0,001$); Friedman y col. Encontraron una mejora no significativa en la mediana de la supervivencia para los pacientes con CPCNP en estadio III de 14 a 17 meses ($P = 0,054$); Bydder y col. Encontraron que los pacientes con CPCNP inoperables presentados en comité de cáncer de pulmón tenían una mediana de supervivencia mejor (349 frente a 182 días, $P = 0,049$); Un análisis del Registro Nacional de Cáncer de Taiwan encontró que la supervivencia a 2 años, reducción pequeña pero significativa, en las tasas de mortalidad en los pacientes con atención multidisciplinaria con enfermedad en estadio III y IV (HR 0,87, IC del 95%: 0,84 a 0,90, $P < 0,01$)

Conclusiones:

La atención multidisciplinar en el cáncer de pulmón se asocia con mejoras en los resultados de los pacientes, en particular una mejor supervivencia, una mejor utilización de todas las modalidades de tratamiento y una mayor adherencia del manejo basado en las guías clínicas.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
TODOS LOS PACIENTES DEBEN PASAR POR UN COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE EXPERTOS.	IV	B

PREGUNTA 2.-

¿Habría que realizar RM craneal en todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón localmente avanzado?

Las metástasis cerebrales (BM) son un evento que aparece con frecuencia en la historia natural del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM), y el riesgo incrementa con el estadio de la enfermedad. En el caso del estadio localmente avanzado, en concreto el estadio III, se describe la presencia de BM en las estirpes no escamosas en hasta el 20 % al inicio del estudio de extensión. En todas las guías clínicas se recomienda evaluar la presencia de BM en pacientes con CPNM en estadio III específicamente, ya que generalmente solo aquellos sin BM son seleccionados para realizar un tratamiento radical combinado (23,24). Por otro lado, hay que recordar que, en algunos casos, la comprobación de una metástasis única (suprarrenal o cerebral) no implica necesariamente renunciar al tratamiento agresivo, ya que aquella podría ser también extirpada o controlada con radiocirugía (23).

El método diagnóstico de elección es la Resonancia Magnética (RM) con contraste y en caso de estar contraindicada, la tomografía computarizada TC con contraste. Sin embargo, el acceso a la RM suele ser un problema añadido al rechazo por parte de un número no despreciable de pacientes y de sus contraindicaciones.

En 2014 se publica una encuesta sobre la práctica de estudio de imagen cerebral en pacientes asintomáticos en Inglaterra y destaca que el 72% de los centros utilizaron la TC con contraste como técnica de imagen de primera línea y solo el 20% utilizaron la RM, la mayoría por una demora al acceso a la RM. Sin embargo, el 42% de los centros declararon que las directrices de NICE de 2011 habían provocado un cambio en su práctica. Otra publicación Europea de 2018, una encuesta on-line de EORTC Lung Cancer Group (LCG), encontró que solo el 52.2% utilizó como prueba diagnóstica la RM con contraste. Destaca que solo el 62% de los EIII se realizaron la RM como estudio de extensión inicial de BM, achacado a que produce un retraso en el tratamiento del cáncer de pulmón E-III (22). Sin embargo, debemos recordar que del 7 al 15% de pacientes en estadio III de CPCNP presentan BM asintomáticas al diagnóstico (25). Tampoco está clara la rentabilidad ya que la tasa de detección en pacientes asintomáticos es baja.

La European Respiratory Journal destaca la mayor sensibilidad de la RM frente a la TC con contraste para la detección de BM (25) y el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido en su última actualización recomienda explícitamente la RM cerebral para la estadificación inicial de estadio III del CPCNP. (26)

En cuanto a las guías publicadas encontramos:

- Guía NICE publicada el 18 de marzo del 2019 recomienda desde 2019 no ofrecer, salvo síntomas, estudio de imagen cerebral en estadio temprano I y en el caso del estadio II un TC con contraste cerebral en aquellos a los que se les ofrezca terapia radical y en caso de sospecha ampliar con RM, sin embargo en el estadio III recomienda que se le ofrezca RM con contraste a todos aquellos pacientes que se vayan a someter a terapia agresiva radical (modificando la del 2011 en la que ofrecía primero TC con contraste y posteriormente una RM en caso de sospecha). (26)
- Guía SEPAR publicada en 2011 en relación al estudio de BM durante el diagnóstico inicial, especifica que se debe realizar una TC o RM craneal ante cualquier síntoma o signo neurológico sospechoso, así como en pacientes con estadio III asintomáticos en los que se considere la posibilidad de tratamiento agresivo (cirugía o radioterapia torácica radical). Esta opción es discutible en estadios más tempranos. (24).
- Guía ESMO desde el consenso del 2015 ya recomienda en el apartado 2.3 que debe realizarse RM cerebral en todos aquellos pacientes con estadio III que van a someterse a terapia curativa. Solo en caso de que no sea posible se debe realizar TC craneal con contraste. Esta recomendación se extiende a aquellos que presentan extensión T4, N2 o N3 que se les proponga tratamiento radical agresivo, continuando vigente en las publicaciones del 2017 y la última del 2021. (27,28,29).
- En la puesta al día de la guía ASCO del 2003 ya recomendaban la realización de TC o RM con contraste en pacientes con síntomas y en los asintomáticos en estadio III que se considerasen para tratamiento local agresivo, ya sea cirugía o radioterapia radical. (3). En la última actualización publicada en octubre del 2021 específica del estadio III en el CPCNP, encontramos la recomendación 1.2 en la que como complemento a la PET-TC, la cual no es adecuada para el estudio de las metástasis cerebrales, contempla el despistaje de las BM por medio de una RM con contraste cerebral y en caso de estar contraindicada se realizaría una TC con contraste. Destaca la incidencia de BM silentes en este grupo (2%-21%). (3)
- Guía NCCN versión 2022 recomiendan RM con contraste en el estudio de extensión o TC con contraste si RM no es posible en todos aquellos paciente que estadio II, IIIA, IIIB, IIIC y IVA catalogándolo con un nivel de evidencia 2A. (31)
- En la 3ª edición sobre el diagnóstico y manejo del cáncer de pulmón publicada por la American College of Chest Physicians (ACCP) recomienda, TC cerebral o RM diagnóstica en aquellos pacientes con intención quirúrgica curativa y restringe la indicación de RM con contraste a aquellos pacientes con estadio III y IV sintomáticos. (32)

En relación a publicaciones destacables, la actualización en el estadiaje del cáncer de pulmón publicado en 2018 por Rami-Porta en la European Respiratory Journal (33), recomienda la estadificación cerebral de todos aquellos pacientes que se van a someter a una terapia curativa, destacando los mejores resultados de la RM cerebral frente al TC en la detección de las BM. Solo en el caso del adenocarcinoma nodular pulmonar en vidrio deslustrado no serían necesarias las imágenes cerebrales dentro del estadiaje inicial.

En otra publicación de la European Respiratory Journal de 2018 concluyen que aunque la correcta estadificación de los pacientes con estadio avanzados que se proponen para un tratamiento radical incluyen la realización de una RM cerebral, esta indicación dependerá de la disponibilidad y los recursos de cada institución, animando a restringir la indicación según el caso. (34)

Conclusiones:

El screening de BM en el estudio de extensión es primordial en el estadio III del CPCNP y la RM es superior a la TC con contraste y teniendo en cuenta que el cerebro representa uno de los principales lugares de recaída, la predicción y prevención de desarrollo de estas debe ser un objetivo en estos pacientes.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
RM CEREBRAL EN ESTADIO LOCALMENTE AVANZADO CON INTENCIÓN RADICAL RT-QT CONCOMITANTE	II	B
RM CEREBRAL EN LOCALMENTE AVANZADO QT-RT SECUENCIAL	IV	C

La detección precoz de BM en aquellos pacientes que presentan un estadio localmente avanzado implica una selección exhaustiva de estos para tratamientos combinados agresivos y también de vital importancia para la detección de aquellos oligometastásicos que también podrían beneficiarse de terapias agresivas locales como la cirugía o la radiocirugía, encontramos que del 7 al 15% de pacientes en estadio III de CPCNP presentan BM asintomáticas al diagnóstico.

PREGUNTA 3.-

Con los recursos reales de los que disponemos en el SAS, ¿en qué caso estaría indicada la realización de EBUS como parte de la estadificación para la confirmación/descarte de adenopatías mediastínicas?

3.1- En pacientes PET positivo y EBUS negativo, ¿confiamos en ese EBUS negativo o confiamos en PET?, y si es paciente candidato a RT-QT, ¿incluimos esas estaciones mediastínicas en el tratamiento?

De sobra es conocida la importancia pronóstica de afectación ganglionar(N) en el cáncer de pulmón, empeorando este a medida que encontramos mayor número de estaciones ganglionares afectadas. Estos hallazgos pronósticos aún no se han podido relacionar con la localización ni la categoría del componente tumoral (T). (24) Sin embargo, estadificar el componente N es en muchas ocasiones complicado a pesar de disponer de numerosas pruebas de estudio como las imágenes anatómicas y metabólicas, técnicas invasivas como la endoscopia con punción, los diferentes abordajes quirúrgicos diagnósticos y terapéuticos en los casos de resección.

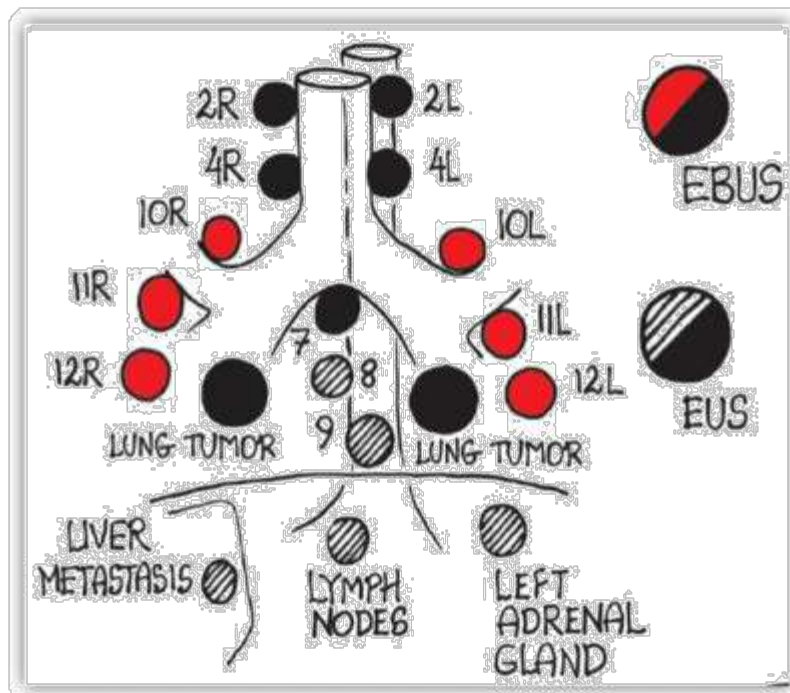
En cuanto a las pruebas de estadificación no invasiva tenemos que destacar que:

La TC de tórax y abdomen superior con contraste se recomienda en todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón. La normativa SEPAR definen como ganglios patológicos aquellos cuyo diámetro menor es mayor de 15 mm, aunque el criterio más generalizado para considerarlos como patológico es un diámetro de su eje menor superior a 10 mm . El TC posee una sensibilidad del 47-54% y una especificidad del 84-88%. En cuanto al PET-TC, todas las guías clínicas recomiendan su uso para la estadificación en los pacientes que potenciales van a recibir un tratamiento radical (estadios clínicos IA-III A). Por su parte, el PET-TC es inferior a la estadificación invasiva mediastínica con una sensibilidad y especificidad del 62% y 90% respectivamente, aunque esta sensibilidad disminuye en aquellos ganglios con diámetros entre 7 y 10 mm, además varía según la histología: para los adenocarcinomas posee un valor predictivo positivo del 50% y un valor predictivo negativo del 77,8%, mientras que para el carcinoma escamoso tiene un valor predictivo positivo del 23,1% y un valor predictivo negativo del 96,3% (sensibilidad 47-89%, especificidad 60-100%) (24,1). El PET es una técnica que necesita confirmarse con muestras citohistológicas ya que se describen falsos positivos entre un 20- 25 %.

La ecobroncoscopia (EBUS) es la prueba de elección para el estudio invasivo del mediastino en la estadificación del cáncer de pulmón, permite el acceso a las

mismas estaciones ganglionares mediastínicas además de las hiliares e interlobares y se encuentra limitada en las misma que la mediastinoscopia, presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%, a veces asociada a la ecoendoscopia digestiva (EUS), que posee una sensibilidad del 83% y una especificidad del 97% (24,30). Habitualmente se suelen relegar los métodos de estadificación quirúrgica (como mediastinoscopia, videotoracoscopia o mediastinotomía) para cuando con las anteriores pruebas haya dudas en la estadificación. El EBUS/ EUS está indicado en algunos casos como parte de la estadificación previo a tratamiento local con intención radical (cirugía o radioterapia (35). Esta combinación permite el muestreo de la mayoría de las estaciones ganglionares mediastínicas, se recomienda comenzar con el EBUS y si es negativo realizar EUS. Figura 1.

El siguiente gráfico muestra los niveles ganglionares accesibles con EBUS y EUS. Fig.1.



Dr. García Polo. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

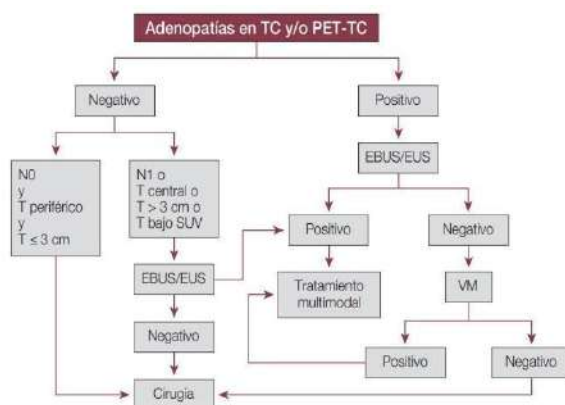
En la guía respiratoria de la SEPAR (1) destaca como diferentes guías de práctica clínica describen aquellos pacientes que deben someterse a estadificación patológica mediastínica según las pruebas no invasivas realizadas.

Las guías americanas publicadas en 2013 (36) clasifican a los pacientes en cuatro grupos según las pruebas de imagen y recomiendan en cada caso indicación de confirmación histológica.

- Grupo A: pacientes que, al presentar una afectación mediastínica masiva en las pruebas no invasivas, no precisan de confirmación histológica ya que se consideran positivas.
- Grupo B: pacientes que previa a una resección curativa presentan adenopatías mediastínicas patológicas en las pruebas de imagen y precisan confirmación histológica previa.
- Grupo C: pacientes con sospecha de N1 por PET-TC, mediastino normal y tumor central. Presentan un riesgo del 20-25% de afectación N2-3, por lo que precisan de confirmación histológica previa a la resección.
- Grupo D: Tumor periférico y mediastino normal en pruebas de imagen. Precisan de estadificación para descartar afectación hiliar aquellos que se proponen para radioterapia estereotáxica.

Sociedades como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Europea de Neumología (ERS), Las guías de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) y la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE), recomiendan en aquellos pacientes con tumores > de 3cm y SUV elevado o de pequeños tamaños con SUV bajo, la estadificación invasiva por la probabilidad de enfermedad N2. (1,24).

Recomendamos seguir el algoritmo de estadificación publicado por Murgu MD en 2015. Figura 2.



CT, computed tomography; EBUS, endoscopic bronchial ultrasound; EUS, endoscopic ultrasound; FDG, fluorodeoxyglucose; LN, lymph node; NPV, negative predictive value; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PET, positron emission tomography; VAM, video-assisted mediastinoscopy

Fig. 2. Algoritmo de estadificación. (Modificado de: Murgu SD. Chest. 2015) (37).

Si revisamos las recomendaciones publicadas en relación con el estadio III, recomiendan la confirmación patológica del mediastino para todos aquellos pacientes con CPCNP en estadio III que sean candidatos a tratamientos con intención curativa (3,26,35). La técnica de elección es la endoscopia y en caso de no estar disponible o no ser concluyente debe someterse a cirugía diagnóstica. Incorpora la necesidad de someter a estos pacientes a una discusión multidisciplinar para la toma de decisión terapéutica. Para estas tres indicaciones destacan que el beneficio es mayor que los riesgos con una evidencia moderada y una recomendación fuerte (30,35).

También es importante la secuencia en el muestreo, debe iniciarse por aquellas áreas sospechosas que impliquen un estadiaje más avanzado y como mínimo si se identifican ganglios ≥ 5 mm de diámetro menor, las estaciones mediastínicas 2, 4 y 7 deben ser exploradas. (1,28,30).

En relación con el diseño de los volúmenes en radioterapia la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en 2010 incluye de rutina el uso del 4D-CT y las imágenes de PET para la planificación del tratamiento, recomendando algoritmos de cálculos precisos y la verificación mediante imagen en tomadas en la sala de tratamiento (38). Si revisamos la guía publicada de manejo en el cáncer de pulmón de la sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) también recomiendan el uso del 4D-TC al recoger imágenes del tumor en posición anatómica diferente durante el ciclo respiratorio y nos facilita información de la posición del tumor a lo largo de este. (4)

Para el diseño del tratamiento tanto la EORTC como la SEOR destacan una mejor concordancia con volúmenes reales se obtiene cuando empleamos la ventana en el TC de planificación estandarizados en W 1.600 Y L 600 para el parénquima pulmonar y W 400 y L 20 para el mediastino; con esto también disminuimos la variabilidad interobservador que es la principal causa de incertidumbre en la planificación de los tratamientos. De igual modo sugieren que se deben emplear las imágenes de 18 FDG-PET porque se obtiene una definición con mayor consistencia en los volúmenes, desciende la variabilidad interobservador, además de mejorar la delineación del tumor en presencia de atelectasias o derrame pleural pues disminuye el volumen de tratamiento (4,38); la ganancia parece mayor aunque factores como la inflamación o la infección pueden producir falsas captaciones (4). En el caso concreto del diseño del GTV ganglionar la EORTC recomienda incluir todos los ganglios positivos en el PET y que son negativos en el EBUS/EUS pues la tasa de falsos negativos en EBUS/EUS son altas. En el caso de que el tratamiento sea tratamiento secuencial, debemos incluir en el CTV aquellas áreas hiliares o mediastínicas afectas pre-quimioterapia con independencia de que se haya obtenido una respuesta parcial o completa, instándolos al uso de las imágenes de TC y PET pre-quimioterapia para el diseño de los tratamientos. Consensuan como recomendaciones a la hora del diseño de la irradiación nodal en el CPCNP, basarse en la información obtenidas del

PET, broncoscopia, EBUS/EUS o mediastinoscopia en caso de haberse realizado. (Lo recomiendan con un nivel de evidencia III, A). En el caso de la SEOR también recomiendan el empleo de imágenes obtenidas en el PET aun reconociendo que existen factores como la inflamación o la infección pueden producir falsas captaciones y en el caso de pacientes que han recibido quimioterapia de inducción, reconocen que sigue siendo controvertido, pero recomiendan incluir el GTV prequimioterapia siempre y cuando el estado funcional del paciente lo permita.

Conclusiones:

1.- Con los recursos reales de los que disponemos en el SAS, ¿en qué caso estaría indicada la realización de EBUS como parte de la estadificación para la confirmación/descarte de adenopatías mediastínicas?

El EBUS/ EUS como parte de la estadificación mediastínica invasiva no quirúrgica estaría indicado en aquellos pacientes previo al tratamiento local con intención radical ya sea cirugía o radioterapia. Debemos plantearnos realizarlo en caso de TC o PET-TC positivo para adenopatías mediastínicas para confirmar la estadificación, o bien en caso de adenopatías en TC o PET-TC negativa para aquellos tumores centrales, tumores mayores de 3 cm, cN1 o tumores con captación de SUV bajo por la posibilidad de presentar enfermedad N2. Podría obviarse en aquellos que presenten por pruebas de imágenes una afectación mediastínica masiva ya que se consideran positivas.

Por tanto, si queremos ofrecer una asistencia de calidad basada en la evidencia científica y las buenas prácticas clínicas, debemos requerir a nuestro sistema sanitario el incluir una correcta estadificación.

2.- En pacientes PET positivo y EBUS negativo, ¿confiamos en ese EBUS negativo o confiamos en PET?, y si es paciente candidato a RT-QT, ¿incluimos esas estaciones mediastínicas en el tratamiento?

Siguiendo las pautas de recomendación de las sociedades de Oncología Radioterápica española y europea para el diseño del tratamiento a nivel mediastínico se recomienda incluir todos los ganglios positivos en el PET y que son negativos en el EBUS/EUS apoyada la decisión en la tasa de falsos negativos en EBUS/EUS (4,38). Y en el caso de encontrarnos frente al diseño de un tratamiento secuencial, debemos incluir en el CTV aquellas áreas hiliares o mediastínicas afectas pre-quimioterapia con independencia de la respuesta obtenida.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
¿ESTÁ INDICADA LA REALIZACIÓN DE EBUS PARA LA CONFIRMACIÓN/DESCARTE DE ADENOPATÍAS MEDIASTÍNICAS?	III	A
¿INCLUIMOS ESTACIONES MEDIASTÍNICAS PET+ y EBUS -?	IV	A

PREGUNTA 4.-

Según la clasificación TNM (8ª ed.), la presencia de un nódulo pulmonar en otro lóbulo ipsilateral al tumor se clasifica como T4, ¿debemos tratarlo de forma radical?. Asimismo, los N3 por adenopatías supraclaviculares ¿se tratarán con RT-QT concomitante?

El manejo multimodal del cáncer de pulmón estadio III sigue siendo muy controvertido, a pesar de que existen numerosas publicaciones entre las que se incluyen metaanálisis y recomendaciones de guías de práctica clínica internacionales (3,35, 39, 40, 43, 44, 45,46) por lo que cobra especial importancia la valoración del comité multidisciplinar y las preferencias de cada paciente.

Un segundo nódulo pulmonar en otro lóbulo ipsilateral se puede englobar dentro del estadio IIIA (cT4N0-1M0), IIIB (cT4N2M0) o IIIC (cT4N3M0) en función de la afectación ganglionar. En todos los casos hay que intentar tratamiento radical si es posible. Una estrategia de tratamiento sería la siguiente:

- Estadio IIIA (cT4N0-1M0): se puede plantear la posibilidad de resección quirúrgica con/sin QT preoperatoria (RT-QT preoperatoria frente a QT preoperatoria no ha demostrado claro beneficio (40). Si no fuera posible (por ejemplo por infiltración mediastínica): RT-QT concomitante a ser posible (mejor control y supervivencia (5), o QT -> RT secuenciales en caso contrario.
- Estadio IIIB (cT4N2M0) "no bulky" o no voluminosa -si bien no hay un criterio claramente establecido, se puede definir como enfermedad ganglionar ≤ 2-3 cm monoestación-: se puede plantear posibilidad de resección quirúrgica con/ sin QT preoperatoria. Si no fuera posible: RT-QT concomitante si es posible, o QT -> RT secuenciales en caso contrario.
- Estadio IIIB (cT4N2M0) "bulky" o voluminosa: se debe plantear RT-QT concomitante si es posible, o QT -> RT secuenciales en caso contrario.
- Estadio IIIC (cT4N3 -tanto por adenopatías contralaterales como supraclaviculares- M0): se debe hacer el mismo planteamiento: RT-QT concomitante si es posible, o QT -> RT secuenciales en caso contrario.

Con las técnicas de radioterapia conformada (IMRT, VMAT) mejoramos la distribución de dosis consiguiendo disminuir la dosis recibida por órganos de riesgo. Por ello, siempre que sea posible (incluyendo los casos T4 y N3) debemos intentar realizar el tratamiento concomitante ya que mejora el control tumoral y la supervivencia respecto al tratamiento secuencial.

Conclusiones:

Los estadios localmente avanzados como cT4 y cN3 debemos intentar tratarlos de forma radical con un manejo multimodal tras debatirlo en comité multidisciplinar y teniendo en cuenta las preferencias de cada paciente. No existe un volumen tumoral definido a partir del cual se desaconseje el tratamiento con radioterapia, lo recomendable es realizar la planificación y valorar la dosimetría.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM (8 ^a ed.), UN NÓDULO PULMONAR EN UN LOBULO IPSILATERAL AL TUMOR (cT4), Y LA PRESENCIA DE ADENOPATÍAS SUPRACLAVICULARES (cN3) SE CLASIFICAN COMO ESTADIOS LOCALIZADOS, POR LO QUE DEBEN SER TRATADOS CON INTENCIÓN RADICAL SIEMPRE QUE SEA POSIBLE	IV	A

PREGUNTA 5.-

¿Qué factores determinan a un paciente como candidato a tratamiento con radioquimioterapia frente a quimioterapia seguida de tratamiento radioterápico?

Entre aquellos pacientes en los que no se puede realizar tratamiento RT-QT concomitante, aproximadamente el 40% se debe a **factores clínicos** (pacientes frágiles por edad avanzada, comorbilidades previas o mal estado funcional) y en torno al 25% no se podría realizar tratamiento concomitante por presentar enfermedad extensa en la que no se cumplen **criterios dosimétricos**. El resto es por decisión de los propios pacientes (47).

Factores clínicos:

Diversos estudios han sugerido que la edad por sí sola, no es una razón suficiente para renunciar a la concomitancia y enfatizan en la importancia de evaluar la comorbilidad (47). Pocos estudios hay publicados en los que se incluyan pacientes por encima de los 70-75 años. Sin embargo, en aquellos que se han incluido pacientes en este rango de edad, se ha demostrado un claro beneficio de la concomitancia, siempre que tengan un buen PS (48).

Entre las escalas para valorar comorbilidad estaría el índice de Charlson (CCI), una puntuación >3 indica una peor tolerancia al tratamiento concomitante.

Escala para valorar el estado funcional o Performance Status: (49)

- PS bueno: ECOG 0-2 o IK entre 60-100
- PS pobre o malo: ECOG 3-5 o IK entre 0-50

Factores dosimétricos:

En pacientes con enfermedad torácica extensa, el pulmón es uno de los principales órganos que limita la dosis para tratamiento radioterápico. Parámetros dosimétricos tales como el V20, V5 y la dosis media, están asociados a la toxicidad pulmonar por RT (50).

Conclusiones:

La mayoría de los estudios ponen de manifiesto una omisión del tratamiento concomitante en pacientes >75 años, con un PS > 2 y comorbilidad grave asociada. Tanto el PS como la comorbilidad son predictores importantes de toxicidad al tratamiento y supervivencia. La edad por sí sola, no debe ser una razón suficiente para

renunciar a la concomitancia. En cuanto a parámetros dosimétricos, si es posible, el V20 debe mantenerse por debajo del 35-37 % y la dosis media por debajo de 20 Gy.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
LOS FACTORES QUE DETERMINARÍAN A UN PACIENTE COMO CANDIDATO A RT-QT CONCOMITANTE SON EL ESTADO FUNCIONAL, LA PRESENCIA DE COMORBILIDADES PREVIAS Y EL CUMPLIMIENTO DE LOS PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS	I	A

PREGUNTA 6.-

¿Pruebas de función respiratoria en todos los casos? ¿qué parámetros se solicitan?

Sí, se recomiendan ante un tratamiento de radioterapia con intención curativa. Parámetros básicos a tener en cuenta serían FEV1 (vol espiratorio forzado en el primer segundo) y DLCO (difusión, a tener en cuenta la difusión corregida por volumen alveolar o DLCO/VA) ya que se ha objetivado una disminución de su valor de hasta un 12% en la FEV1 y un 13% o más en la DLCO tras el tratamiento RT, aunque existe controversia en las diferentes publicaciones (51). En algunos estudios se ha considerado un valor de FEV1 mayor de 1200cc para un tratamiento con radioterapia (42), aunque en realidad no existe evidencia sólida para establecer un límite. Por ello, cada vez se tiene más en cuenta el resultado de la dosimetría y no tanto la función respiratoria para plantear el tratamiento, habría que individualizar riesgo/ beneficio ante un resultado por debajo de ese umbral. La tendencia es a no excluir pacientes del tratamiento RT a pesar de una mala función pulmonar y darle mayor importancia a la dosimetría.

En casos en los que no se pueda hacer prueba de función respiratoria (traqueostomía, hemoptisis, neumotórax reciente, etc) valorar gammagrafía pulmonar de perfusión y/o prueba de esfuerzo.

Conclusiones:

Clásicamente se ha solicitado volumen espiratorio forzado en el primer segundo y difusión aunque no existe evidencia sólida que respalde excluir el tratamiento RT por debajo de un valor determinado. Cada vez se tiene más en cuenta el resultado de la dosimetría y el adecuado cumplimiento de las restricciones de los órganos de riesgo frente a las pruebas de función respiratoria para valorar un tratamiento con radioterapia. No debemos excluir de entrada a un paciente para tratamiento RT a pesar de una mala función pulmonar.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
NO EXISTE EVIDENCIA SÓLIDA QUE RESPALDE EXCLUIR EL TRATAMIENTO RT EN PACIENTES CON MALA FUNCIÓN PULMONAR. LA TENDENCIA ACTUAL ES A VALORAR EL RESULTADO DE LA DOSIMETRÍA PARA PLANTEAR LA ADMINISTRACIÓN DE RT	IV	B

PREGUNTA 7.-

En caso de estadio III marginalmente resecable, ¿debería ir a RT-QT de entrada o se debe intentar la opción quirúrgica?

Los casos con enfermedad marginalmente o potencialmente resecable deben ser valorados en **comité multidisciplinar que incluya a cirugía torácica para evaluar la posibilidad de resección completa (R0)** de tumor y adenopatías (3), si bien no existe un criterio claro para establecer la resecabilidad preoperatoriamente y depende del criterio del equipo de cirugía torácica (39). La QT preoperatoria ha demostrado un aumento de la supervivencia global, del tiempo a la metástasis y de la supervivencia libre de recidiva, y en algunas publicaciones también se describe una mayor resecabilidad al disminuir el tamaño tumoral (40).

Todo esto se debería valorar antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento ya que, como se ha visto previamente, en caso de enfermedad irresecable el tratamiento indicado es RT-QT concomitante (si se administra la QT y tras reevaluación por imagen se objetiva que sigue sin ser un tumor resecable, hemos perdido la oportunidad de realizar concomitancia).

Un metaanálisis del año 2016 que incluye 5 ensayos clínicos y 4 estudios retrospectivos objetivó mejor supervivencia libre de progresión en el grupo de QT o RT-QT preoperatoria seguido de cirugía frente a tratamiento preoperatorio seguido de RT o RT-QT definitiva en estadio IIIA N2, sin diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (45). En el análisis de subgrupos se objetivaba que esta diferencia era más evidente en el grupo de lobectomía, mientras que en el grupo de neumonectomía existe controversia acerca del beneficio de la cirugía frente al tratamiento definitivo con QT y RT. Cabe decir que al analizar los 5 ensayos clínicos sin los estudios retrospectivos no se encontró diferencia significativa en el grupo de cirugía frente a radioterapia.

El metaanálisis de Pöttgen publicado en el año 2017 que incluye más de 1300 pacientes no encontraba diferencias en la supervivencia global entre los brazos de tratamiento local con cirugía frente a radioterapia (dentro de un tratamiento multimodal) en pacientes CPNCP estadio III. No debemos olvidar, a la hora de analizar la bibliografía existente, comprobar si son comparables ambos brazos de tratamiento fijándonos en aspectos como la carga de enfermedad o el perfil de comorbilidad de los pacientes.

Conclusiones:

En caso de estadio IIIA por afectación mediastínica cN2 no voluminosa o no bulky, es imprescindible valorar la posibilidad de resección completa por parte del equipo de cirugía torácica. Se ha encontrado mejoría de la supervivencia libre de progresión sin diferencias en la supervivencia global con tratamiento neoadyuvante seguido de resección quirúrgica (principalmente lobectomía) frente a tratamiento definitivo con QT y RT.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
LA POSIBILIDAD DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA COMPLETA DEBERÍA SER EVALUADA POR UN EQUIPO MULTIDISCIPLINAR QUE INCLUYA CIRUGÍA TORÁCICA	IV	B
NO SE HA ENCONTRADO DIFERENCIA EN SUPERVIVENCIA GLOBAL EN EL TRATAMIENTO MULTIMODAL CON NEOADYUVANCIA SEGUIDA DE CIRUGÍA FRENTE A TRATAMIENTO CON RT Y QT	II	B

PREGUNTA 8.-**¿Qué son determinantes en la elección de pacientes para tratamiento concomitante?**

Todos los pacientes requieren de una evaluación precisa en base a su condición física, estado general, comorbilidades y reserva cardiorrespiratoria. Factores de riesgo para una mala tolerancia a tratamiento concomitante incluyen: pérdida de peso > 5-10% de su peso total en los últimos tres meses y los pacientes polimedcados. (50) El no abandono del hábito tabáquico se asocia con un peor pronóstico. Un estudio reciente pone de manifiesto que aquellos pacientes que siguen fumando durante los tratamientos oncológicos o que son exfumadores de > 30 paquetes/año, presentan una supervivencia más corta y función pulmonar más deficiente (47).

Para valorar las comorbilidades de cada paciente debería de utilizarse la ACE- 27 (Adult Comorbidity Evaluation) y así poder diferenciar dos grandes grupos (50)

- Comorbilidad grave: descompensación grave en un solo órgano o moderada en ≥ 2 .
- Sin comorbilidad grave: sin descompensaciones o descompensación leve o moderada en un solo órgano.

El PS es un factor de riesgo más fuerte y sólido que la comorbilidad debido a la evaluación en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la ACE-27 puede proporcionar información más detallada para distinguir a los pacientes candidatos a RT-QT concomitante o RT secuencial.

Aunque el número de comorbilidades es más fácil de recoger en la historia clínica, es preferible investigar la gravedad de las mismas ya que puede ser indicativo tanto para la tolerancia al tratamiento como para la supervivencia. Hablar de edad funcional en lugar de edad avanzada nos proporciona una visión más amplia sobre la posible tolerancia al tratamiento RT-QT. Por tanto, sería necesario tener otra información en cuenta como si el paciente vive solo o es independiente para las actividades de la vida diaria (50).

Diversos estudios han sugerido que la edad por sí sola no es una razón suficiente para renunciar a la concomitancia y enfatizan en la importancia de evaluar la comorbilidad. El estudio japonés JCOG0301 en el que se incluyeron pacientes de 70-75 años con alguna comorbilidad y mayores de 75 años sin comorbilidades, pone de manifiesto una superioridad del esquema RT-QT concomitante frente a RT exclusiva (48).

En algunos estudios se ha considerado un valor de FEV1 mayor de 40% para un tratamiento con radioterapia concomitante a QT (49), aunque en realidad no existe evidencia sólida para establecer un límite.

Conclusiones:

En la mayoría de los estudios publicados, los criterios clínicos de inclusión para concomitancia serían: edad <75 años, ausencia de comorbilidades previas, ECOG < 2, pérdida de peso < 5-10% en los últimos tres meses y una FEV1 \geq 40%. Tanto la presencia de comorbilidades como el estado funcional, han demostrado ser predictores importantes de toxicidad al tratamiento concomitante. Existe necesidad de estudios observacionales prospectivos específicos para ancianos que aborden la tolerancia al tratamiento concomitante y la supervivencia. Se deben de incluir evaluaciones geriátricas integrales que incluyan escalas de funcionalidad de vida y funcionalidad durante y después del tratamiento RT-QT para evaluar los resultados y poder ofrecer el tratamiento más adecuado a cada paciente. El resultado de las pruebas funcionales por sí sólo no debe ser un factor determinante a la hora de decidir si un paciente es candidato o no a tratamiento concomitante.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PACIENTES CON UNA PÉRDIDA DE PESO >5-10%, COMORBILIDADES IMPORTANTES PREVIAS O MAL PS, NO SERÍAN CANDIDATOS A RECIBIR UN TRATAMIENTO CONCOMITANTE	I	A
LA EDAD POR SÍ SOLA NO DEBE SER UNA RAZÓN SUFICIENTE PARA RENUNCIAR A LA CONCOMITANCIA	I	B
EL RESULTADO DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES POR SÍ SÓLO NO DEBE SER UN FACTOR DETERMINANTE A LA HORA DE DECIDIR SI UN PACIENTE ES CANDIDATO O NO A TRATAMIENTO CONCOMITANTE	IV	B

PREGUNTA 9.-**¿Qué factores dosimétricos son determinantes para realizar tratamiento combinado?**

Los avances modernos en el software de planificación y administración del tratamiento RT han permitido poder tratar de manera más segura tumores de pulmón más grandes. El desarrollo de la IMRT y la IGRT nos permiten administrar dosis de RT más altas y mayor precisión al tumor, al tiempo de minimizar la dosis en tejidos sanos circundantes (52). Según datos de estudios no aleatorizados, estas nuevas técnicas reducen la toxicidad en los órganos de riesgo y mejoran el control local del tumor, lo que conlleva a unos mejores resultados de supervivencia en comparación con la RT3D (53). Se estima que hasta en un 10% de los casos la IMRT puede mejorar el V20 y Dmed (54).

La incorporación de estos nuevos avances junto con una más correcta estadificación de la enfermedad gracias a la mejora del diagnóstico por la imagen, permiten tratar una mayor proporción de pacientes con RT-QT concomitante. Para predecir la probabilidad de daño inducido por la radiación, muchos estudios han analizado los parámetros del histograma dosis- volumen y los han correlacionado con la clínica del paciente (38).

El pulmón es uno de los principales órganos que limita la dosis para la RT torácica. Parámetros dosimétricos tales como el V20, V5 y la dosis media pulmonar, están asociados a la toxicidad pulmonar. Por ello se debe estandarizar una correcta delimitación del pulmón. Subestimar los volúmenes pulmonares normales por una delimitación inapropiada puede tener dos efectos (55):

- Excluir a un paciente del tratamiento RT-QT concomitante.
- Sobrestimar la toxicidad pulmonar y en consecuencia limitar innecesariamente la dosis de prescripción.

Hay situaciones en las que se debe ser más restrictivo para las dosis en pulmón ya que el riesgo de toxicidad es mayor. Estos son los pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática y aquellos a los que se le ha realizado una neumonectomía. Después de esta, los límites recomendados son V5 pulmonar < 60%, V20 < 4%-10% y dosis pulmonar mediana < 8 Gy.

Además de los límites de dosis en pulmón, existen otros órganos de riesgo que deben evaluarse cuidadosamente para planificar una RTQT concurrente:

- Dosis media en corazón, V5, V30, V40 y V50.
- Dosis media y dosis máxima en esófago.
- Dosis máxima en médula espinal.

Superar estos límites se ha relacionado con una mayor morbilidad asociada a la radioterapia, e incluso algunos de ellos se han relacionado con la supervivencia, como es el caso del corazón tras la publicación de Speirs *et al* y del estudio de la RTOG 0617 (56, 57).

Se debe usar una guía uniforme para contornear los órganos de riesgo torácicos. El uso de guías como la ESTRO ACROP (58), nos proporcionan a las profesionales recomendaciones adicionales para delimitar el tumor y los órganos de riesgo para escenarios clínicos de RT-QT concomitante, lo que nos permitiría ofrecerle al paciente de manera rutinaria una estrategia de tratamiento con intención radical más eficaz basada en la evidencia.

EORTC recomendaciones (38):

Restricciones de dosis-volumen

- Si es posible, el V20 debe mantenerse por debajo del 35-37% y la dosis media por debajo de 20 Gy, respectivamente (Recomendación grado III, A)
- Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tienen un alto riesgo de desarrollar neumonitis por radiación grave e incluso letal; por lo tanto, la radioterapia debe evitarse en la medida de lo posible (Recomendación grado III, A)
- Con la radioquimioterapia concurrente convencional, las dosis a los bronquios centrales superiores a 80 Gy aumentan el riesgo de estenosis bronquial y fístula (Recomendación grado III, A)
- La esofagitis aguda de grado 3 se asocia con una dosis esofágica media más alta, V60 y neutropenia, pero suele curarse en 6 semanas. En general, no se recomiendan reducciones de dosis (Recomendación grado III, A)
- La toxicidad esofágica tardía (estenosis) sólo se asocia con la dosis máxima; no se recomiendan dosis superiores a 76 Gy (Recomendación grado III, A)
- En radioterapia fraccionada convencional, la dosis a 2cc de plexo braquial no debe exceder los 76 Gy (Recomendación grado IV, A)
- Las fracturas vertebrales ocurren con dosis superiores a 20-30 Gy y están asociadas con el V30. Se debe intentar evitar la vértebra (Recomendación grado IV, A)
- La dosis cardíaca media debe mantenerse lo más baja posible; no se puede definir un umbral seguro claro (Recomendación grado III, A)
- La administración concomitante de Carboplatino establecido o un régimen basado en Cisplatino con radioterapia torácica es segura (Recomendación grado I, A)

- Los inhibidores de la angiogénesis combinados con radioterapia en el mediastino pueden provocar hemorragias letales y, por lo tanto, deben evitarse (Recomendación grado III, A)

En general la recomendación es no superar estos límites fijados, pero en la práctica, no se considera un límite estricto definido a partir del cual no se pueda realizar un tratamiento concomitante o en general un tratamiento radioterápico, se trata más bien de un equilibrio riesgo-beneficio y unos márgenes difuminados a partir de los cuales se da un aumento de la probabilidad de presentar toxicidad. Dentro de estos márgenes, en la práctica clínica será clave individualizar de acuerdo a los factores clínicos del paciente y optimizar el tratamiento para poder ofrecer un tratamiento radical.

Conclusiones:

Con fraccionamiento convencional, el límite del V20 recomendado para ambos pulmones es $\leq 30-37\%$ y la dosis media $\leq 20-23$ Gy para minimizar el riesgo de neumonitis sintomática a $<20\%$ (59). Sin embargo, se tendrían que tener en cuenta otros factores como la edad del paciente y la administración de tratamiento sistémico concomitante.

Históricamente, la toxicidad cardiaca no suponía una preocupación para los pacientes con cáncer de pulmón tratados con RT por su baja supervivencia. Actualmente, existe un interés creciente debido a los resultados del estudio RTOG 0617 comentado anteriormente, en el que la dosis en el corazón fue un factor predictor de supervivencia.

La incidencia de esofagitis de grado ≥ 3 es baja cuando se realiza un tratamiento secuencial, pero puede llegar hasta un 30% en concomitancia. En general, se soluciona en unas semanas tras finalizar el tratamiento, y los efectos tardíos graves son muy poco frecuentes ($<1\%$). El beneficio en la supervivencia del tratamiento concomitante generalmente supera el riesgo de toxicidad grave por lo que no se debe de plantear bajar de dosis ni rechazar la concomitancia.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
EN EL PULMÓN, EL V20 DEBE MANTENERSE POR DEBAJO DEL 35-37% Y LA DOSIS MEDIA POR DEBAJO DE 20 Gy	III	A
LA DOSIS CARDÍACA MEDIA DEBE MANTENERSE LO MÁS BAJA POSIBLE	III	A
EN ESÓFAGO UNA DOSIS MEDIA ALTA (>34 Gy) SE RELACIONA CON MAYOR GRADO DE ESOFAGITIS GRADO III	III	A

PREGUNTA 10.-

¿Se ha demostrado beneficio en la terapia trimodal (RT- QT seguida de cirugía) frente a RT- QT radical?

Disponemos de escasos ensayos que comparen RT-QT concomitante neoadyuvante a la cirugía frente a RT-QT, radical y exclusiva. El ensayo aleatorizado de fase III del grupo cooperativo suizo (SAKK) mostró una superioridad de la RT-QT neoadyuvante con respecto a la tasa de respuestas completas, la tasa de resección completa y el control local, sin aumento de la toxicidad hematológica o muertes postoperatorias. Sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia global(60).

En el Lung Intergroup Trial 0139 (61), estudio fase III en el que la finalidad fue evaluar el papel de la cirugía tras la RT-QT para los pacientes CPNCP estadio IIIA (N2), tampoco se pudo demostrar una mejora estadísticamente significativa en la SG, a pesar de una SLP significativamente prolongada para los pacientes que se sometieron a la terapia trimodal. Las posibles razones de la falta de beneficio en SG podrían relacionarse con la alta tasa de mortalidad postoperatoria tras la neumonectomía. Esta observación condujo a la hipótesis de que la terapia trimodal podría ser beneficiosa si se realiza una resección completa mediante lobectomía después de la RT-QT o si se puede evitar la mortalidad postneumonectomía.

Tras los resultados de estos ensayos, se han expresado opiniones contrapuestas sobre el futuro papel o no de la radioterapia asociada a la quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía. Se sugiere que, bajo ciertas condiciones, en las que el riesgo de fallos locales es bastante alto después de la cirugía, se deben continuar los estudios sobre el papel de la terapia trimodal utilizando técnicas y esquemas de radioterapia novedosos.

Se deberían considerar inicialmente dos situaciones clínicas bien diferenciadas de posible indicación de la terapia trimodal:

- a) Tumores apicales pulmonares o del sulcus, en los que se desea conseguir una correcta reseccabilidad.
- b) Tumores locorreionales avanzados, con afectación mediastínica, en los que se desea conseguir una esterilización ganglionar.

Los tumores CPCNP del sulcus son infrecuentes, representando < 5% de todos los tumores primarios pulmonares. El concepto de reseccabilidad de los tumores apicales pulmonares se basa en la posibilidad de resección completa (R0) más que en la extensión anatómica, factor pronóstico determinante en la mayoría de las series quirúrgicas, con tasas de supervivencia a 5 años entre el 15 y el 36% para resecciones incompletas (R1-R2), y del 25 al 72% para resecciones completas. Tras la cirugía

exclusiva, las tasas de recaída local son altas, entre el 50 y el 60%, y las de recaída a distancia entre el 40 y el 80%, semejantes a las del CPCNP localmente avanzado en otras localizaciones. Por todo ello, la utilización de estrategias terapéuticas con RT-QT preoperatoria se considera indispensable para mejorar los resultados de la cirugía exclusiva. (62)

Añadir RT a la QT preoperatoria aumenta el “downstaging” mediastínico incluyendo la respuesta completa patológica en el mediastino así como las resecciones R0 sin mejorar la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global (63). La mayoría de los centros optan por QT preoperatoria en lugar de RT-QT preoperatoria.

Conclusiones:

En los tumores apicales, la terapia trimodal parece ofrecer claras ventajas en términos de reseccabilidad y supervivencia por lo que debería considerarse el tratamiento de elección. El trabajo multidisciplinario es fundamental en el manejo de estos casos complejos y poco frecuentes lo que permite obtener muy buenos resultados.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
EN TUMORES DEL SULCUS, EL TRATAMIENTO RECOMENDADO SERÍA RT-QT NEOADYUVANTE SEGUIDO DE CIRUGÍA	III	A
LA ELECCIÓN DE LA TERAPIA TRIMODAL DEBE SER TOMADA POR UN EQUIPO MULTIDISCIPLINAR	IV	B

PREGUNTA 11.-
¿Qué beneficio aporta el tratamiento concomitante frente al tratamiento secuencial?

La combinación de radioterapia más quimioterapia concomitante está asociada con mejor respuesta y mayor supervivencia en comparación con radioterapia sola, además múltiples ensayos clínicos han demostrado mejor supervivencia con tratamiento concurrente en comparación con tratamiento secuencial en cáncer de pulmón, a expensas de una mayor toxicidad aguda. A continuación se presentan los estudios más relevantes (64):

RTOG 9410, 2011 (Curran): estudio prospectivo con tres brazos, con 610 pacientes diagnosticados de CPCNP en estadio III irresecable. Ver tabla. Se demostró aumento estadísticamente significativo en supervivencia global a costa de aumento en la aparición de toxicidades no hematológicas grado 3 o mayor, la toxicidad tardía fue similar en todos los brazos. (65)

Brazo	SG 5 años	Mediana supervivencia (meses)
Cisplatino/vinblastina - 63 Gy / 34 fx secuencial	10%	14.6
Cisplatino / vinblastina + 63 Gy / 34 fx concomitante	16%	17
Cisplatino / etopósido + 69,6 Gy a 1,2 Gy / fx BID concomitante	13%	15.6

Conclusión: la quimioterapia concurrente es superior a la secuencial.

Metanálisis 2010 (Aupérin): Metanálisis de datos de 6 de 7 ensayos elegibles, 1205 pacientes. La quimioRT concurrente demostró un beneficio absoluto de supervivencia del 4,5% a los 5 años en comparación con el tratamiento secuencial (HR 0.84; 95% CI 0.74-0.95; $p = 0.004$). La terapia concomitante disminuyó la progresión

locorregional pero no a distancia y aumentó la toxicidad esofágica (esofagitis grado 3-4 del 4 al 18%. RR of 4.9 (95% CI 3.1-7.8; $p < 0.001$) pero no la pulmonar. (5)

Conclusiones:

La quimioRT concurrente mejora la supervivencia a costa de una toxicidad esofágica manejable pero aumentada.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
OFRECER TRATAMIENTO CONCOMITANTE A TODOS LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN ESTADIO III IRRESECABLES SALVO CONTRAINDICACIÓN EXPRESA	I	A

PREGUNTA 12.-

¿Qué beneficio aportan la RT-QT concomitante y la inmunoterapia adyuvante en supervivencia global?. ¿Hay algún beneficio en incluir QT neoadyuvante o adyuvante?

Posteriormente a la estandarización del tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitantes, se han estudiado múltiples estrategias para intentar aumentar el porcentaje de supervivencia de estos pacientes, aún pobre, sin embargo, ninguno de los ensayos realizados consiguió demostrar mejoría añadiendo esquemas de quimioterapia antes o después del tratamiento estándar, por lo que no ha habido mayores avances en supervivencia para los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, hasta la inclusión de la inmunoterapia en la adyuvancia, siendo ésta el mayor adelanto en cáncer de pulmón hasta la fecha:

- El ensayo **PACIFIC (2018, actualizado posteriormente a 5 años)** ha establecido un nuevo estándar de tratamiento para el CPCNP en estadio III irresecable, demostrando aumento significativo de supervivencia al añadir Durvalumab adyuvante al fin del tratamiento con radioquimioterapia concomitante durante 12 meses vs placebo. Los objetivos primarios fueron la SLP y la SG: 712 pacientes fueron incluidos. La mejoría en supervivencia fue general, pero el mayor beneficio se objetivó en los pacientes con mayor porcentaje de PDL-1. (66)

Los resultados a cinco años, recientemente notificados, arrojan la mayor evolución en supervivencia de las últimas décadas(67):

Resultados a 5 años para PDL-1 > 1%:

	<u>Durvalumab</u>	<u>Placebo</u>
Tasa de SG (HR=0.61 [IC95%, 0.44-0.85])	50.1%	36.9%
SLP (HR=0.47 [IC95%, 0.35-0.64])	35.8%	17.6%

La mediana de supervivencia fue de 24.9 meses para el grupo de Durvalumab (IC95% 16.9-38.7) vs 5.5 meses para el grupo tratado con placebo (IC 95% 3.6-10.3).

Los eventos adversos grado 3 o 4 que se reportaron con durvalumab fueron de 30.5% vs. 26.1% con placebo, y la interrupción del tratamiento por eventos adversos se dio en el 15.4% de los pacientes tratados con durvalumab vs. 9.8% con placebo.

El beneficio en la adyuvancia con Durvalumab ha sido demostrado también en los pacientes mayores de 70 años en un segundo análisis del estudio PACIFIC, en el que el 22,2 % de los pacientes tenían ≥ 70 . Durvalumab mejoró la SLP y la SG en pacientes de 70 años o más (SLP: [HR], 0,62 [IC 95 %, 0,41-0,95]; SG: HR, 0,78 [IC 95 %, 0,50-1,22]), aunque la HR estimada-IC 95 % para SG incluyó el uno entre los pacientes de 70 años o más. Durvalumab tuvo un perfil de seguridad manejable independientemente de la edad; Sin embargo, los eventos adversos de grado 3/4 (41,6 % frente a 25,5 %) y graves (42,6 % frente a 25,5 %) fueron más frecuentes con Durvalumab frente a placebo entre pacientes de 70 años o más, por lo tanto, estos datos sugieren que los pacientes ancianos con CPNCP en estadio III irresecable se benefician del tratamiento con Durvalumab de consolidación a falta de estudios con mayor número de pacientes (68).

Dos estudios observacionales presentados en ESMO 2021 y SEOM 2021 respectivamente avalan del mismo modo los resultados trasladados a la población real mundial, (PACIFIC R) (69) y a la población española (PACIFIC S), con resultados en supervivencia similares al estudio original y con un perfil de seguridad esperado y manejable, la SLP fue mejor en el estudio PACIFIC R que en el brazo de Durvalumab del estudio PACIFIC (21,7 meses vs 16,9 meses), aunque se ha achacado a una difícil comparación por problemas en la recolección de datos en el estudio de la población real y porque las visitas de seguimiento no fueron tan regladas, sobre todo durante el periodo de pandemia Covid19.

Conclusión: El Durvalumab adyuvante es el nuevo estándar de tratamiento después de radioquimioterapia para el CPCNP en estadio III, con un beneficio mantenido en supervivencia global y SLP y con un buen perfil de toxicidad, por lo que en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico estadio III irresecable debe priorizarse el tratamiento con radioquimioterapia concurrente frente al tratamiento secuencial.

Como hemos comentado previamente, no se ha demostrado que el uso de quimioterapia adyuvante o de consolidación tras tratamiento radical con radioquimioterapia ofrezca ventajas en supervivencia

El uso de quimioterapia de consolidación después de la radioquimioterapia definitiva se administró en el ensayo RTOG 0617 y es opcional según las pautas de la NCCN, pero no es estándar y puede aumentar la toxicidad sin beneficio. Además, ahora que la consolidación de durvalumab se ha convertido en el estándar, ha reemplazado el papel de la consolidación con quimioterapia

Asimismo, la quimioterapia de inducción no proporciona ningún beneficio en SG, pero en casos seleccionados puede ayudar a reducir el tamaño de los tumores para cumplir con las limitaciones de OAR antes de la RT definitiva.

- **Belani, LAMP, 2005:** Fase II, 276 pacientes con CPCNP en estadio IIIA / B aleatorizados a Carboplatino / Paclitaxel de inducción seguido de RT 63 Gy; inducción con Carboplatino / Paclitaxel seguido de 63 Gy RT con Carboplatino / Paclitaxel concurrente o 63 Gy RT con Carboplatino / Paclitaxel concurrente seguido de consolidación con Carboplatino / Paclitaxel. MFU 39,6 meses, MS 13,0, 12,7 y 16,3 meses a favor de la consolidación. La toxicidad esofágica grado 3/4 fue peor con los brazos concurrentes (70). **Conclusión: la RT con Carboplatino / Paclitaxel concurrente y adyuvante se asocia con una mejora de la SG en este estudio fase II.**
- **Hanna, Hoosier Oncology Group (2008):** Fase III, 203 pacientes con CPCNP en estadio IIIA / B tratados con Cisplatino / Etopósido junto con RT hasta 59,4 Gy, luego aleatorizados a Docetaxel adyuvante frente a observación. Cerrado prematuramente por falta de beneficio. Mediana de supervivencia sin diferencias significativas (publicación inicial 21,7 frente a 21,2 meses, sin diferencias en la actualización). La toxicidad aumentó en el brazo de Docetaxel (71). **Conclusión: La consolidación de Docetaxel aumenta la toxicidad pero no la SG.**
- **Vokes, CALGB 39801, 2007:** prospectivo que compara la inducción de QT seguida de radioquimioterapia frente a la radioquimioterapia sola. Sin diferencia estadísticamente significativa en SG(72). **Conclusión: No hay beneficio de la inducción con QT antes de la radioquimioterapia.**
- **Ahn, coreano KCSG-LU05-04, 2015:** PRT de 437 pacientes con CPCNP en estadio III tratados a 66 Gy con cisplatino / Docetaxel, luego

aleatorizados para recibir 3 ciclos adicionales de Docetaxel / cisplatino o ningún tratamiento adicional; 62% en brazo de consolidación completado. SLP 8,1 meses en observación frente a 9,1 meses en el brazo de consolidación ($p = .36$). La mediana de supervivencia tampoco fue diferente (20,6 frente a 21,8 meses, $p = 0.44$) (73). **Conclusión: la QT adyuvante no mejoró los resultados después de la radio-QT.**

Conclusiones:

Durvalumab adyuvante es el nuevo estándar de tratamiento después de la radioquimioterapia para el CPCNP en estadio III, la quimioterapia neoadyuvante o de consolidación no han demostrado beneficios en supervivencia.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
OFRECER TRATAMIENTO CON DURVALUMAB ADYUVANTE 12 MESES TRAS RT- QT EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN ESTADIO III IRRESECABLES QUE NO HAYAN PROGRESADO TRAS TRATAMIENTO	I	A
NO ESTÁ INDICADA LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE O ADYUVANTE POR NO OFRECER BENEFICIO EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL	I	A

PREGUNTA 13.-

¿Escalar dosis de RT ayuda a la supervivencia de estos pacientes?

Desde la década de 1970, RTOG 7301 estableció que 60 Gy / 30 fx era un régimen estándar.

RTOG 9311 fue un ensayo de escalada de dosis fase I / II que estudió dosis escalonadas según el V20, alcanzado desde 70,9 Gy a 90,3 Gy sin QT concurrente. Esto llevó a RTOG 0617:

Bradley, RTOG 0617, 2015: Prospectivo de 544 pacientes aleatorizados a 60 Gy / 30 fx o 74 Gy / 37 fx con Carboplatino AUC 2 / Paclitaxel 45 mg / m concurrente semanalmente. QT adyuvante administrada 2 semanas después de la RT con Carboplatino AUC 6 / Paclitaxel 200 mg / m² con una segunda aleatorización a la adición de Cetuximab durante la fase adyuvante; 47% tratados con IMRT. En general, no hubo diferencias en las tasas de toxicidad entre 60 Gy y 74 Gy, pero la esofagitis grado ≥ 3 aumentó en el brazo de 74 Gy. El incumplimiento fue mayor en el brazo de 74 Gy. El Cetuximab aumentó la toxicidad de grado ≥ 3 , pero no mejoró la SG, la SLP ni la mediana de supervivencia. (41)

Conclusión: 60-66 Gy es el estándar de tratamiento. 74 Gy no aporta beneficio y aumenta toxicidad. Ningún beneficio del Cetuximab.

Comentario: se baraja la hipótesis sobre por qué la supervivencia en los pacientes tratados con 74 Gy fue inferior: las muertes relacionadas con el tratamiento fueron más altas en el brazo de 74 Gy + Cetuximab, la cobertura de PTV se sacrificó en el brazo de 74 Gy por las dosis a corazón, lo que provocó recaídas. El segundo análisis del estudio demostró los beneficios dosimétricos de la IMRT, la dosimetría pulmonar optimizada y la correlación del V40 cardíaco con la supervivencia.

RTOG 0617	MS	SLP 1 año	SG 1 año	Recaída local
60 Gy	28.7	49.2%	80%	16.3%
74 Gy	20.3	41.2%	69.8%	24.8%
Significación	0.004	0.12	0.12	0.13

Chun, RTOG 0617 Segundo análisis de IMRT, 2016: análisis secundario del estudio prospectivo fase III de la RTOG 0617 que evaluó el impacto de la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) en CPCNP localmente avanzado sin encontrar diferencias en SG a dos años, supervivencia libre de progresión, recaída local o supervivencia libre de metástasis a distancia. La IMRT se asoció con menor porcentaje de neumonitis grado ≥ 3 (7.9 vs. 3.5%, $p=0.039$) (RR, 0.41; IC95% 0.171- 0.986; $p = .046$). La IMRT también se asoció a dosis más bajas en corazón ($p<0.05$). (74)
Conclusión: Aunque sin beneficio de SG, la IMRT se asoció con tasas más bajas de neumonitis grave y dosis cardíacas, lo que respalda la recomendación de utilizar IMRT en la planificación del CPNCP en estadio localmente avanzado.

Conclusiones:

La dosis estándar de radioterapia concomitante se mantiene en 60-66 Gy, no habiéndose podido demostrar que escalar dosis aumente supervivencia, en cualquier caso hay estudios en marcha para verificar estos resultados con técnicas modernas de tratamiento.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
ESCALAR DOSIS DE RADIOTERAPIA POR ENCIMA DE 60-66 Gy EN TRATAMIENTO COMBINADO NO HA DEMOSTRADO BENEFICIO CLÍNICO Y SUPONE EL AUMENTO DE TOXICIDADES	I	A

PREGUNTA 14.-**¿Cuál es el mejor esquema de quimioterapia y radioterapia en la concomitancia?**

Se han utilizado muchos regímenes, pero Cisplatino / Etopósido y Carboplatino / Paclitaxel son los regímenes más comunes. El Carboplatino / Paclitaxel y el Cisplatino / Pemetrexed (para cánceres no escamosos) pueden tener una eficacia similar con una toxicidad reducida. Los datos retrospectivos sugieren que el Carboplatino / Paclitaxel está asociado con un aumento de la neumonitis por radiación, lo que fue confirmado por Liang. Sin embargo, parece que el esquema Cisplatino / Etopósido tiene peor tolerancia.

Liang, China, 2017: Prospectivo que compara Cisplatino / Etopósido con Carboplatino / Paclitaxel, ambos con RT concurrente de 60 a 66 Gy. 200 pacientes, MFU 73 meses. La SG a 3 años mejoró en el brazo de Cisplatino / Etopósido en un 15% ($p = .024$), mediana de supervivencia 23,3 frente a 20,7 meses a favor de Cisplatino / Etopósido. La neumonitis grado ≥ 2 aumentó en el brazo de Carboplatino / Paclitaxel (33,3% frente a 18,9%, $p = .036$), la esofagitis aumentó en el grupo de Cisplatino / Etopósido (20,0% frente a 6,3%, $p = .009$) (75). **Conclusión: el Cisplatino / Etopósido puede ser superior al Carboplatino / Paclitaxel.**

Senan, PROCLAIM, 2016: Prospectivo de 555 pacientes con CPCNP no escamoso en estadio IIIA / B irresecable aleatorizados a recibir Pemetrexed 500 mg / m² y Cisplatino 75 mg / m² cada 3 semanas durante 3 ciclos más 60 a 66 Gy seguido de consolidación con Pemetrexed cada 3 semanas durante 4 ciclos o Cisplatino 50 mg / m² con Etopósido 50 mg / m² cada 4 semanas durante 2 ciclos más la misma RT con doblete de platino de consolidación. El ensayo se cerró antes de tiempo, el Pemetrexed no fue superior, pero se asoció con menos eventos adversos grado 3-4 (76). **Conclusión: Pemetrexed no es superior pero puede estar asociado con menos eventos adversos.**

Santana-Davila, VA Health Data, 2015: Retrospectivo de 1.842 pacientes que compara Cisplatino / Etopósido con Carboplatino / Paclitaxel de 2001 hasta 2010. No encontraron ventaja de supervivencia con Cisplatino / Etopósido, pero se asoció con más hospitalizaciones (77).

Conclusión: las combinaciones de Cisplatino con Etopósido y también con Vinorelbina, han aportado las mejores cifras de supervivencia, aunque presenta un

peor perfil de toxicidad, por lo que la decisión debe apoyarse en la valoración clínica de cada paciente.

Fraccionamientos de radioterapia concomitante:

- **Hiperfraccionamiento:**

En dos ensayos aleatorizados que compararon hiperfraccionamiento con fraccionamiento convencional usando la misma dosis total durante el mismo tiempo de tratamiento, no se observó ninguna ventaja en la supervivencia (78,79). Uno de estos ensayos incluyó solo a 110 pacientes con NSCLC en estadio III y comparó 60 Gy en 30 fracciones con RT hiperfraccionada de 60 Gy en 40 fracciones de 1,5 Gy dos veces al día (bid) con un descanso de 2 semanas después de los 30 Gy iniciales. A pesar de que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia en toda la cohorte, los autores sugirieron que tal diferencia probablemente se demostraría con grupos más grandes (78). Sin embargo, esto no se confirmó en un estudio muy similar pero suficientemente poderoso en 234 pacientes que comparó 60 Gy en 30 fracciones con 60 Gy en 40 fracciones dos veces al día con un descanso de 2 semanas después de los 30 Gy iniciales y quimioterapia concomitante (Cisplatino y Etopósido) en ambos brazos. No se determinó que la RT hiperfraccionada fuera superior a la RT convencional en términos de supervivencia, control local o toxicidad (79).

La radioterapia hiperfraccionada acelerada (con o sin quimioterapia) se evaluó en un metanálisis (80). Los resultados demostraron un beneficio de supervivencia absoluto del 2,5 % a los 5 años en comparación con el tratamiento convencional. Sin embargo, el hiperfraccionamiento se asocia con una alta tasa de toxicidad aguda, aumenta el uso de recursos y complica la logística, lo que limita su uso actualmente

- **Hipofraccionamiento:**

La dosis por fracción puede desempeñar un papel potencial en la potenciación de las respuestas inmunitarias antitumorales. Reitsch al. mostró que la expresión de MHC-I y péptidos tumorales asociados era mayor con dosis hipofraccionadas. Además, una dosis alta por fracción puede dar lugar a una regulación al alza más significativa de otras señales inmunitarias estimulantes, lo que mejora la infiltración de células T CD8+ específicas del tumor (81)

Varios estudios fase I y II que combinan quimioterapia con radioterapia hipofraccionada (HYPO-RT) (82,83,84) han demostrado que la radiación administrada

en un período corto (4 o 5 semanas) con una dosis $\geq 2,5$ Gy por fracción es factible y muestra resultados alentadores

Aunque es un esquema de radioterapia de uso común en el Reino Unido (85) con una sólida justificación y está respaldado por los alentadores resultados de los estudios fase II, como el estudio SOCCAR, que mostró que el esquema de 55 Gy en 20 fracciones se asocia con una supervivencia a los 2 años del 50 % y el 46 % y una mortalidad relacionada con el tratamiento del 2,9 % y el 1,7 % cuando se combina con quimioterapia concurrente y secuencial, respectivamente (86), el temor de posibles efectos colaterales graves con HYPO-RT combinado con quimioterapia ha limitado su uso en la clínica. Además, la ausencia de ensayos clínicos que comparen directamente el tratamiento convencional con el hipofraccionado también ha contribuido a la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad del mismo. Sin embargo, la situación de pandemia vivida en todo el mundo desde el año 2020 ha supuesto un desafío importante para los departamentos de Oncología Radioterápica que debían frenar la propagación de COVID-19 y garantizar la continuidad de los tratamientos (87), por lo que los esquemas hipofraccionados han tomado gran relevancia para pacientes con NSCLC en estadio II-III con o sin quimioterapia concomitante.

Conclusiones:

A falta de estudios fase III, el esquema de radioterapia hipofraccionada concomitante a quimioterapia se muestra como un tratamiento eficaz y seguro que puede considerarse en determinados pacientes.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
<p>LAS COMBINACIONES DE CISPLATINO-ETOPÓSIDO O CISPLATINO-VINORELBINA EN CONCOMITANCIA OFRECEN MAYOR SUPERVIVENCIA A COSTA DE MAYOR TOXICIDAD, POR LO QUE DEBEN OFRECERSE SI NO EXISTE CONTRAINDICACIÓN O ALGÚN GRADO DE FRAGILIDAD</p>	I	A
<p>EL ESQUEMA HIPOFRACCIONADO DE RADIOTERAPIA CONCOMITANTE A QUIMIOTERAPIA PUEDE OFRECERSE A PACIENTES SELECCIONADOS O EN SITUACIONES ESPECIALES</p>	II	B

PREGUNTA 15.-

Tratamiento RT-QT concomitante frente a secuencial. Criterios de fragilidad para indicar tratamiento secuencial.

15.1- ¿Límite de volumen tumoral para indicar tratamiento secuencial?

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) estadio III engloba un grupo de pacientes muy heterogéneo, y debido a esto, no existe una recomendación única de tratamiento que sea válida para todos. A pesar de ello, para los pacientes no operables o con enfermedad irsecable sí que hay consenso para ofrecer como primera opción terapéutica radioquimioterapia concomitante.

Varios estudios fase III han demostrado la superioridad en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión del tratamiento concurrente frente al secuencial en pacientes con CPCNP estadio III (5,71). Como contra, conlleva una toxicidad aguda \geq G3 mayor (73). Cuando este tratamiento no es factible, se puede optar por iniciar QT de inducción seguida de RT secuencial o RT exclusiva si existe contraindicación para la QT. Ambas alternativas pueden aportar un beneficio al paciente, pero ha sido bien demostrado que el tratamiento concomitante RTQT es superior, por ello, es importante seleccionar bien a los pacientes para su indicación. También es clave esta selección porque un subgrupo de pacientes se podrá beneficiar del aumento de supervivencia global y libre de progresión que puede aportar el Durvalumab adyuvante tras RTQT.

Por tanto, se considera que el tratamiento concomitante debe ser el prioritario para pacientes "fit", y que se debería reservar la QT y RT secuencial o RT exclusiva para el grupo de pacientes frágiles que no toleran la concomitancia. Históricamente se han considerado varios factores para determinar si un paciente es candidato a la concurrencia: **un buen estado general** o Performance Status (PS) (se considera un importante factor pronóstico para el CPCNP), **una pérdida de peso inferior al 5% en los últimos 3 meses, el volumen tumoral y función pulmonar** (ambos se concluyeron como factores de riesgo asociados a la mortalidad en los 180 días posteriores al tratamiento en un análisis multi institucional) y finalmente la **comorbilidad y fragilidad**. (5,65,88)

Hacer una distinción entre pacientes mayores, pacientes con comorbilidades o pacientes frágiles es complicado, ya que existen múltiples factores que influyen en estas definiciones y que son difíciles de evaluar.

Más de 40% del diagnóstico de cáncer de pulmón se presenta en pacientes mayores de 70 años y a pesar de ello, tienen una escasa representación en los ensayos clínicos. Apenas un 10 % de los estudios de cáncer de pulmón incluyen pacientes mayores, y escasamente un 2% se han diseñado para pacientes "elderly". Además, solo suele

incluirse a pacientes mayores con buen PS (90). Por ello, el estándar hasta ahora del estadio III no está tan claramente definido para este grupo de pacientes. Los mayores de 75 años suelen quedar fuera de la elección para el esquema combinado y en más de la mitad de los casos se descartan en el momento del diagnóstico.

Si se revisa el metaanálisis de Aupérin de 2010 en el que se indica como estándar el tratamiento con RTQT en CPNM EIII irresecable o inoperable, sólo un 13% de los pacientes eran mayores de 70 años y son muy escasos los pacientes ECOG 2 (5). Cuando se analizan los resultados de forma independiente, se observa que también esos pacientes de más de 70 años se benefician de la concomitancia, siempre que tengan un buen PS.

Este metaanálisis incluye el estudio de la EORTC 08972 en el que se usa cisplatino a baja dosis en la concomitancia, con buen perfil de toxicidad hematológica y cardiológica, por lo que se considera que el uso del otro tipo de QT no basada en doblete de platino puede ser una opción. (90)

Entre los 70-75 años aumentan las comorbilidades, lo que condiciona una mayor fragilidad para recibir estos tratamientos. Hay publicados estudios específicos de mayores con comorbilidades, como el estudio japonés JCOG0301 en el que se incluyeron pacientes de 70 a 75 años con alguna comorbilidad y mayores de 75 años sin comorbilidades, concluye como superior el esquema RTQT con Carboplatino frente a RT exclusiva. Hubo una escasa representación de ECOG 2. (47)

Finalmente, un metaanálisis canadiense que incluye el estudio anterior y el de la RTOG 9410 comparó la RTQT frente a la RT exclusiva en mayores de 70 años, viéndose el beneficio de la concomitancia frente a la RT exclusiva tanto en SG como SLP cuando reciben RTQT concomitante. (65,91)

Según estos resultados, se puede concluir que la edad no es un criterio como tal para optar a un tratamiento u otro.

En 2009 hubo un intento por varias sociedades europeas de crear unas guías de recomendación en base a pruebas, test y algoritmos para seleccionar pacientes para tratamiento radical quirúrgico y con RTQT. Al contrario que para los pacientes quirúrgicos, se concluyó que no existía una evidencia suficiente para decidir sobre realizar o no el tratamiento concomitante con RTQT, por lo que solo pudieron dar algunas recomendaciones. (92)

A falta de una definición clara de criterios de selección para un tratamiento concomitante o secuencial, tenemos una serie de factores y recomendaciones que pueden ayudar a determinar si un paciente es frágil:

- ECOG. Se considera 0-1 para realizar un tratamiento concomitante. Hay que tener especial cuidado con el ECOG 2 por causas reversibles (dolor, fiebre, etc).
- Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC): se predice como ausencia de comorbilidad 0-1 punto, comorbilidad baja 2 y alta > 3 puntos. Aquellos pacientes con una puntuación por encima de 3 tienen un mayor riesgo de toxicidad.
- Evaluación ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation): más detallado que el anterior. Evalúa de forma completa la comorbilidad de un paciente y su riesgo de toxicidad.
- Realizar una valoración geriátrica en pacientes mayores. Se puede utilizar el cuestionario de precibado Geriatric 8 (G-8) en la consulta para decidir si se deriva para una valoración geriátrica reglada.
- La preferencia del paciente. Los pacientes mayores y con comorbilidades valoran su calidad de vida de forma especial.

Conclusiones:

- Existe evidencia de buen nivel que justifica realizar tratamiento concurrente con RTQT en pacientes con PS 0-1, con escasa o ninguna comorbilidad, con independencia de la edad.
- En pacientes mayores de 75 años con varias comorbilidades o comorbilidad grave, se recomienda realizar tratamiento concomitante con esquema de quimioterapia modificado o radioterapia secuencial, ya que ha demostrado ser superior a la radioterapia exclusiva.

15.1- ¿Límite de volumen tumoral para indicar tratamiento secuencial?

El volumen tumoral es otro de los factores a tener en cuenta para seleccionar a un paciente a un tratamiento concomitante RTQT frente al tratamiento secuencial. Se considera un volumen grande aquel que no se puede incluir en un único curso de RT sin que se superen los límites de tolerancia de órganos de riesgo.

Los volúmenes grandes están asociados a peor pronóstico y supervivencia, por ello no se debe descartar de entrada la opción de RTQT en pacientes con un volumen tumoral grande (27). La recomendación es tratar la enfermedad con el esquema estándar RTQT (ej T4 o N3) siempre que se pueda. Para ello se deben emplear las opciones necesarias para mantener al paciente dentro de la indicación, y optimizar cada fase del diagnóstico y tratamiento:

1. Comités de tumores.

2. Correcta estadificación.
3. Tecnología: uso PET-TC, RM cerebral, EUS y EBUs.
4. Inicio de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (1-2 ciclos) seguida de RTQT concomitante. Aunque no ha demostrado un beneficio en supervivencia con el uso de QT de inducción, se puede emplear con la intención de reducir el volumen tumoral en casos seleccionados (72).
5. Planificación: TC-4D con métodos de control respiratorio, ITV más ajustados, algoritmos de cálculo y uso de IMRT-VMAT en volúmenes grandes e IGRT.

En el estudio de la RTOG 0617 la mitad de los pacientes se trataron empleando la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). En este grupo se observó que la media de PTV era un 15% mayor y tenían una mayor proporción de tumores avanzados (estadio IIIB y con una afectación ganglionar superior). Aun así, el grado de neumonitis G3 se redujo en más de la mitad al usar esta técnica (de 7.9% a 3.5%). Este grupo además pudo completar la QT a dosis plena en un mayor número de casos y se reportó una menor disminución de la calidad de vida a los 12 meses.

En el estudio nombrado anteriormente se describe el volumen de PTV, con una media de aproximadamente 500 cc y un rango que varía de 140 cc a algo más de 2200 cc, pero no indica un volumen límite a partir del cual se desestima el tratamiento radioterápico. No hay definido un umbral de volumen tumoral o extensión de la enfermedad torácica que la defina como abarcable.

Lo indicado sería realizar la planificación y dosimetría para valorar la posibilidad de realizar un tratamiento concomitante frente a secuencial, según la cobertura y la dosis recibida por los órganos de riesgo. También debemos tener en cuenta otros factores como el estado general.

Conclusiones:

No existe evidencia para contraindicar un tratamiento concomitante RTQT en base a un volumen tumoral. La limitación estará marcada por los límites de dosis de órganos de riesgo y las características clínicas del paciente. Dada la evidencia de realizar tratamiento concomitante frente a secuencial, se puede optimizar la indicación mediante el uso de la tecnología y la quimioterapia de inducción.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
INDICAR TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON RT-QT EN PACIENTES CON PS 0-1, CON ESCASA O NINGUNA COMORBILIDAD Y PÉRDIDA DE PESO INFERIOR A 5-10% EN LOS ÚLTIMOS TRES MESES, CON INDEPENDENCIA DE LA EDAD	I	A
LA RT SECUENCIAL ES LA ALTERNATIVA EFICAZ CUANDO EXISTEN CRITERIOS DE FRAGILIDAD: PS 2 O SUPERIOR, PÉRDIDA DE PESO SUPERIOR A 5-10% EN LOS ÚLTIMOS TRES MESES	I	A
EN MAYORES DE 75 AÑOS CON VARIAS COMORBILIDADES O COMORBILIDAD GRAVE DEBEMOS VALORAR TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA MODIFICADO O RADIOTERAPIA SECUENCIAL EN VEX DE RADIOTERAPIA EXCLUSIVA	II	B
NO DESESTIMAR PARA UN TRATAMIENTO CONCOMITANTE A LOS PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS CLÍNICOS Y DOSIMÉTRICOS, POR EL TAMAÑO TUMORAL	IV	B

PREGUNTA 16.-**¿Cómo podemos optimizar los factores dosimétricos?, ¿IMRT, TAC 4D?**

Para aquellos pacientes que no se consideran candidatos a la concomitancia por presentar unos valores dosimétricos límites, existen múltiples opciones que pueden ayudar a optimizar su tratamiento. Se puede actuar a varios niveles:

1. Sistema de inmovilización, uso de control respiratorio y TC-4D

El pulmón es un órgano móvil y como tal puede condicionar un gran movimiento del tumor durante la respiración. El uso de técnicas de control tumoral y respiratorio (tracking, dampening o gating) y de TC de simulación 4D es recomendable en tumores que asientan en zonas pulmonares muy móviles.

2. Adecuada definición del volumen tumoral y delimitación de órganos de riesgo

Es imprescindible el uso de guías de práctica clínica y recomendaciones de La Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU) para la correcta delimitación del tumor y los órganos sanos. (54,58)

- a. Múltiples estudios han evaluado el rol de la PET-TC-FDG para la planificación de tratamiento radioterápico en el cáncer de pulmón. Siempre que sea posible, debe existir una coordinación con el servicio de Medicina Nuclear para que esta prueba se realice en las mismas condiciones de inmovilización que el tratamiento.
- b. No se recomienda la irradiación nodal electiva, debe limitarse a las áreas ganglionares afectas (confirmadas con PET-TC y/o EBUs).
- c. También puede ser útil usar contraste iv durante la simulación en tumores centrales y con adenopatías.
- d. Un menor espesor en los cortes (2-3 mm) puede ayudar a delimitar CTVs más circunscritos. Se recomienda entre 5-8 mm para crear el CTV. Hay algunos datos retrospectivos que sugieren que el uso de márgenes de CTV más pequeños es factible y que las recurrencias dentro de este volumen son raras.

3. Planificación de tratamiento

- a. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) vs Radioterapia-3D (RT-3D): a menudo el tratamiento de tumores localmente avanzados implica volúmenes de tratamiento distantes y con diferencias en el movimiento intrafracción, lo que supone un aumento de pulmón sano irradiado, así como de otros órganos de riesgo (93,94). Para que exista un equilibrio entre minimizar la dosis a OAR y mantener la cobertura del volumen tumoral objetivo, será clave la elección de los haces y la técnica de radiación que se va a emplear. El empleo de técnicas de radiación más avanzadas (IMRT-VMAT) puede ayudar a limitar la dosis en órganos de riesgo críticos y mantener la cobertura del volumen objetivo. Un ejemplo es el estudio de la RTOG 0617 en el que, a pesar de que los tumores tratados con IMRT correspondían a un estadio más avanzado y con un volumen de planificación mayor, se asoció a una menor irradiación pulmonar, dosis cardíacas más bajas y menor grado de neumonitis, en comparación con la técnica de RT-3D. (95)
- b. Se recomienda usar algoritmos de cálculo avanzados ya que permiten un cálculo más preciso de la distribución de la dosis (Convolución-Superposición o Monte Carlo) (96,97). Entre el pulmón sano y el GTV suele existir una diferencia de densidades ya que el pulmón se caracteriza por una baja densidad. Esto condiciona una disminución de la dosis central absorbida y un aumento de la penumbra lateral en la planificación, lo que puede repercutir en la cobertura del PTV. Este efecto es mayor cuando se usan altas energías en la planificación, por lo que es recomendable usar dosis bajas (6 MV).

4. Radioterapia guiada por imagen (IGRT) y Radioterapia Adaptativa

Durante el tratamiento radioterápico son comunes los cambios anatómicos, como la resolución de atelectasias y derrames o cambios en el tamaño del volumen tumoral (98). El uso diario de la imagen guiada permite asegurar el correcto posicionamiento y detectar los cambios anatómicos que pueden condicionar la cobertura del PTV y el cumplimiento dosimétrico de los OAR. (99,100)

Cuando se tratan tumores con RTQT concurrente tienen un mayor riesgo de toxicidad pulmonar y además, la probabilidad de que se reduzca el volumen tumoral es considerable (15-20%). Estos dos factores hacen que la Radioterapia Adaptativa suponga una alternativa ideal para pacientes seleccionados, con tumores grandes y criterios dosimétricos pulmonares límites (por ejemplo V20 pulmonar >30-35%) (101). Esta opción puede ayudar a mantener la indicación del tratamiento concomitante por encima del secuencial, favoreciendo a una mayor supervivencia y mejor calidad de vida al disminuir la toxicidad. Se considera el momento ideal cuando se han completado $\geq 30-40$ Gy y/o cuando se da una reducción > 30% del volumen tumoral. (56)

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Simulación y delimitación de volúmenes:		
VALORAR EMPLEAR TÉCNICAS DE CONTROL DEL MOVIMIENTO TUMORAL Y RESPIRATORIO DURANTE LA SIMULACIÓN Y EL TRATAMIENTO	III	B
USAR PET-TC-FDG PARA DELIMITAR EL VOLUMEN DE IRRADIACIÓN	III	A
EN LA IRRADIACIÓN NODAL DELIMITAR ÁREAS GANGLIONARES AFECTAS CONFIRMADAS CON PET-TC-FDG o EBUS	III	A
Planificación		
OPTAR POR TÉCNICAS DE INTENSIDAD MODULADA PARA LIMITAR LA DOSIS EN ÓRGANOS DE RIESGO	II	A
Tratamiento		
EL EMPLEO DE LA IMAGEN GUIADA DIARIA PARA ASEGURAR EL CORRECTO POSICIONAMIENTO Y PREDECIR CAMBIOS EN EL VOLUMEN DE TRATAMIENTO	III	B
RADIOTERAPIA ADAPTATIVA EN CASOS SELECCIONADOS	IV	C

PREGUNTA 17.-

¿Se consideran los parámetros dosimétricos en función de los resultados de las pruebas de función respiratoria? ¿A peor función respiratoria, valores dosimétricos más restrictivos?. ¿Existe algún límite definido a partir del cual no realizaríamos tratamiento?

Cuando recibimos un paciente derivado para RT, la evaluación previa al tratamiento en la que decidiremos la intención del tratamiento (curativo o paliativo), no está solo directamente relacionada con el estadio de la enfermedad, sino también con parámetros con el PS, la comorbilidad y la función pulmonar. Mientras que en las decisiones para la cirugía en base a la función respiratoria están claras, el proceso de decisión previo a la radioterapia está mucho menos definido.

Wang et al. (102) estudiaron si una peor función respiratoria basal aumenta el riesgo de toxicidad sintomática radioinducida (SRILT) en pacientes tratados con radioterapia 3D basada en pruebas de función respiratoria como FEV1, FVC, DLCO; parámetros dosimétricos como MLD (mean lung dose); presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica(EPOC); edad, PS y tratamiento recibido. La toxicidad sintomática radioinducida ocurrió en el 22.3% de los pacientes y se relacionó principalmente con la edad avanzada (>65 años) y con las dosis medias en pulmón(MLD), pero no con la función pulmonar previa, por lo que concluyen que los resultados de las pruebas de función respiratoria no constituyen una contraindicación.

En otro estudio realizado por Enache et al. (103) se demostró una pequeña reducción de la función respiratoria 7.5 meses después de un tratamiento con RT 3D que fue correlacionada débilmente con los parámetros del histograma dosis-volumen, pero no con los test espirométricos.

En algunos estudios de la RTOG como el fase 2 RTOG 1106/ACRIN 6697 (104) se exige una FEV1 basal mayor o igual a 1.2 l o mayor o igual del 50% sin uso de broncodilatador para ser candidato a RT radical, pero no hay un consenso alcanzado.

En la guía ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (92), se consensúa que:

- 1) Los parámetros de función respiratoria no pueden predecir los riesgos a corto/largo plazo relacionados con la radioterapia torácica. Nivel de evidencia IV.

- 2) No existen datos suficientes en la evidencia que permitan establecer unos límites seguros en las pruebas de función respiratoria (FEV1 o DLCO) para el tratamiento con Radioterapia, a diferencia de lo que sucede con la cirugía. Nivel de evidencia IV.
- 3) Por el momento, los parámetros dosimétricos son la herramienta más efectiva para predecir el daño pulmonar inducido por radiación. Se pueden realizar pruebas de función respiratoria pre y post radioterapia para evaluar los efectos ocasionados por el tratamiento.

Conclusiones:

No existe una relación demostrada entre los valores de función pulmonar previa al tratamiento y el riesgo de desarrollo de neumonitis sintomática.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA COMO CRITERIO AISLADO NO DEBERÍAN SER DECISIVAS PARA NO REALIZAR UN TRATAMIENTO CON RT-QT, DADA LA FALTA DE EVIDENCIA AL RESPECTO. SE PROPONE SU VALORACIÓN CONJUNTA CON OTROS PARÁMETROS COMO EDAD, PERFORMANCE STATUS Y VALORES DOSIMÉTRICOS PARA TOMAR UNA DECISIÓN	IV	B
SE RECOMIENDA QUE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON RT-QT DISPONGAN DE PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA. EN AQUELLOS PACIENTES DE ALTO RIESGO POR PRESENTAR POCOS RESULTADOS EN DICHS TEST, REALIZAR UN SEGUIMIENTO ESTRECHO PARA DETECTAR CAMBIOS DE FORMA PRECOZ EN LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA Y PODER INICIAR UN TRATAMIENTO ADECUADO	V	C

PREGUNTA 18.-

El aumento de dosis bajas que provoca la VMAT en pulmón, ¿tiene una correlación con una mayor tasa de neumonitis a largo plazo?

La toxicidad en el parénquima pulmonar debida a tratamiento con RT está asociada esencialmente a la dosis de radiación, el área de tratamiento y el parénquima pulmonar que se preserva. Mientras que las altas dosis son aceptables para volúmenes pulmonares pequeños, una gran área de pulmón recibiendo baja dosis aumenta el riesgo de radiación radioinducida.

En varios estudios dosimétricos se ha demostrado el aumento de dosis baja y del V5 en los tratamientos con VMAT, y estos valores deberían evaluarse en nuestros tratamientos ya que en varias series de pacientes se ha señalado que el V5 del pulmón contralateral es un factor pronóstico para neumonitis.

En una serie de 37 pacientes analizados por Chan et al. (106), los rangos de neumonitis fueron de alrededor del 35% si el V5 era mayor del 60% y prácticamente nulos si se mantenían por debajo de esa cifra. Otra serie publicada por Shi et al. (107), reveló tasas de neumonitis del 29% si el V10 era menor del 50% y del 6% en cifras por debajo de ese nivel.

Así, aunque no hay una evidencia clara de relación entre el V5 y el desarrollo de neumonitis, en QANTEC se recomienda que se mantenga por debajo del 60% (108). Sin embargo, los dos parámetros que sí han demostrado asociación con la neumonitis son el V20(volumen bilateral de pulmón recibiendo 20Gy, generalmente menos el volumen tumoral) y la dosis media en pulmón(MLD). Las recomendaciones generales son tener un V20 menos de 35% y una MLD de 20Gy.

Conclusiones:

No hay una clara evidencia de la relación entre el V5 y el riesgo de desarrollo de neumonitis, pero dado que varias series de pacientes señalan que podría ser un factor pronóstico, debería ser un valor a tener en cuenta en la evaluación de la dosimetría.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
SE DEBERÍA INTENTAR MANTENER EL VALOR V5 POR DEBAJO DEL 60%	IV	C

TRATAMIENTO DE SOPORTE Y SEGUIMIENTO

PREGUNTA 19.-

¿Qué tratamientos de soporte debemos asegurar para conseguir la mejor respuesta?

Según la guía de recomendaciones creada por ESTRO/ESMO(110), se identifican una serie de aspectos importantes para el tratamiento de apoyo del paciente:

- **Cese del hábito tabáquico**, que debería estar activamente apoyado en todos los pacientes desde antes del inicio del tratamiento debido a que está demostrado que mejora la supervivencia a largo plazo, disminuye los efectos secundarios del tratamiento y el riesgo de desarrollar segundos tumores (*nivel de evidencia III, grado A*).
- **Nutrición antes y durante el tratamiento con RT-QT, incluyendo el tratamiento y la prevención de la anorexia**: todos los pacientes deberían ser derivados a Nutrición para que se les ofrezca valoración y consejo por parte de un profesional del área, tanto previo al tratamiento como durante y después del mismo (*nivel de evidencia III, grado A*).

Independientemente de la vía de administración, se deberían cubrir unas necesidades nutricionales de al menos 30 kcal/kg y 1-1.5g de proteína por kg, así como garantizar el aporte de los micronutrientes recomendados (*nivel de evidencia III, grado A*).

- **Ejercicio físico antes y durante el tratamiento**: el ejercicio de resistencia ha demostrado mejorar y restaurar la funcionalidad y la capacidad física y debería ofrecérsele a todos los pacientes después del tratamiento con radioquimioterapia (*nivel de evidencia III, grado B*).
- **Prevención de la esofagitis y la disfagia**: la administración de un inhibidor de la bomba de protones a una dosis de 40 mg/día desde el inicio del tratamiento hasta 3 meses después de la finalización del mismo está recomendado (*nivel de evidencia V, grado B*).

Dado que la candidiasis esofágica es algo frecuente, los pacientes con esofagitis grado 2 o mayor debería realizar tratamiento con un antifúngico (*nivel de evidencia V, grado B*).

El tratamiento sintomático de la esofagitis es esencial, mediante el uso de anestésicos locales como la lidocaína y el tratamiento de analgésicos, incluyendo opiáceos (*nivel de evidencia V, grado A*).

- **Tratamiento de la tos y la disnea:** el origen de la tos y la disnea debería intentar esclarecerse en todos los casos, e iniciar un tratamiento acorde a la etiología de los mismos (*nivel de evidencia V, grado A*).

El cese del tabaco es esencial, además del uso con tratamiento sintomático con inhaladores B2 y el uso racional de corticoesteroides (*nivel de evidencia IV, grado A*).

- **Tratamiento de las reacciones cutáneas:** no está recomendado iniciar medidas preventivas con respecto a la toxicidad cutánea (*nivel de evidencia V, grado A*). La descamación seca se puede tratar con una crema hidratante adecuada, así como la descamación húmeda ha de tratarse como una quemadura superficial.
- **Tratamiento de la astenia:** con respecto al uso de tratamiento farmacológico para la fatiga, sólo se consideran los corticoides durante un pequeño intervalo de tiempo (Dexametasona 4 mg dos veces al día durante 14 días). Ningún otro fármaco o suplemento alimenticio han demostrado evidencia (*nivel de evidencia II, grado C*).

El ejercicio de moderada intensidad como caminar, correr, natación o ciclismo dos o tres veces a la semana durante 30-60 minutos han demostrado evidencia en la disminución de la fatiga, por lo que deberían ofrecérsele a todos los pacientes dentro de lo posible (*nivel de evidencia II, grado B*).

- **Profilaxis de las náuseas y vómitos:** dentro del tratamiento, la parte más emetógena es la QT, por lo que los antieméticos deberían darse a los pacientes siguiendo las guías clínicas. En los días en que el paciente recibe sólo RT, dado que la RT torácica tiene un bajo potencial de provocar náuseas, los antieméticos profilácticos no están recomendados. Así mismo, el potencial emetógeno del Durvalumab es bajo (*nivel de evidencia I, grado A*).
- **Prevención, diagnóstico y tratamiento del daño cardíaco:** los pacientes deberían evitar al máximo posible factores de riesgo como fumar, tener sobrepeso, seguir una dieta poco saludable y un estilo de vida *sedentario* (*nivel de evidencia V, grado A*).

Las nuevas técnicas de radioterapia para disminuir la dosis en el corazón se deben usar tanto como sea posible (*nivel de evidencia 2, grado A*).

La enfermedad cardiaca debe diagnosticarse y tratarse igual que en los pacientes no irradiados (*nivel de evidencia 5, grado A*).

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
CESE DEL HÁBITO TABÁQUICO	II	A
CONSULTA DE NUTRICIÓN ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO. PREVENCIÓN DE LA CAQUEXIA	III	A
EJERCICIO FÍSICO ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO	III	B
PREVENCIÓN DE LA ESOFAGITIS Y LA DISFAGIA	V	B
TRATAMIENTO DE LA TOS Y LA DISNEA	V	A
PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DAÑO CARDIACO	V	A

PREGUNTA 20.-

¿Cómo podemos optimizar los factores clínicos?, ¿se debe hacer intervención nutricional temprana?, ¿existe algún radioprotector eficaz?. ¿Se benefician todos los pacientes de una derivación en la primera consulta a Nutrición?, ¿SNG desde el inicio en caso de alta carga mediastínica?

Según la guía de recomendaciones ESTRO/ESMO (110), ninguno de los radioprotectores estudiados en ensayos clínicos han mostrado resultados significativos en disminución de la esofagitis.

La amifostina fue evaluada en 3 estudios randomizados (111-113). En uno de los 3 redujo la incidencia de esofagitis, pero en los otros 2 (con un n de 243 y 60 pacientes), no mostró un beneficio clínico.

Otros dos pequeños ensayos randomizados con 14 y 28 pacientes respectivamente valoraron el uso de indometacina y naproxeno (114,115). No se observó ningún efecto.

Otro ensayo clínico randomizado con glutamina oral (116) a dosis de 10g/8h obtuvo resultados prometedores en cuanto a la prevención de esofagitis, pero está realizado a una dosis de tratamiento de 30 Gy totales, por lo que se requieren ensayos clínicos a dosis de 60Gy para poder esclarecer su eficacia.

En cuanto a la valoración nutricional, todos los pacientes deberían ser derivados a Nutrición de forma precoz y valorados antes y durante el tratamiento. Esta valoración ha demostrado mejorar la ingesta tanto calórica como proteica, el peso y la calidad de vida.

Se deben cubrir unas necesidades de ingesta de 30kcal/kg de peso y 1-1.5g de proteína/kg, así como todos los micronutrientes diarios recomendados. El consejo debe ir enfocado a elegir comida antes que suplementos y de enriquecer esta con energía y proteínas, y que esa comida sea suave y evitando agentes irritantes. Se debe controlar el dolor inducido al tragar o masticar, mediante anestésicos locales como lidocaína o analgesia oral, incluyendo tratamiento con opiáceos si estos fueran necesarios.

Los suplementos deben ofrecerse como COMPLEMENTO, no para reemplazar a la comida. Estos suplementos deben elegirse en función al paciente y sus necesidades de ingesta, así como teniendo en cuenta otros factores como patologías de base (síndromes de malabsorción, necesidad de dietas especiales por disfagias, diabetes...).

Si la ingesta oral es inadecuada a pesar de todo este control y tenemos una pérdida de peso de un 5% en base al peso pretratamiento, la colocación de una sonda nasogástrica estaría indicada. Normalmente, no es necesario mantenerla por largos periodos de tiempo.

Según recomendaciones de ESMO/ESTRO, la sonda PEG sólo estaría indicada en situaciones muy puntuales como intolerancias para la SNG o deformaciones anatómicas.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
SE DEBERÍA HACER UNA DERIVACIÓN TEMPRANA A NUTRICIÓN EN TODOS LOS PACIENTES QUE VAYAN A RECIBIR TRATAMIENTO CON RT-QT	III	A
LA COLOCACIÓN DE PEG NO ESTÁ RECOMENDADA DE INICIO Y SE DEBERÍA RESERVAR PARA CASOS PUNTUALES	III	A
NO EXISTEN ESTUDIOS AMPLIOS QUE DEMUESTREN EVIDENCIA EN NINGUNA DE LAS SUSTANCIAS USADAS COMO RADIOPROTECTORES. USO OPCIONAL EN ESPERA DE MAYORES EVIDENCIAS	II	C

PREGUNTA 21.-

¿Cuándo se debe realizar la primera reevaluación tras tratamiento con radioquimioterapia?

21.1- ¿Existen contraindicaciones para el inicio de la inmunoterapia adyuvante?

Desde la publicación del estudio PACIFIC, a los pacientes con CPCNP estadio III que han recibido tratamiento concurrente RTQT y no presentan una progresión de la enfermedad tras el tratamiento, se les debe ofrecer Durvalumab de consolidación durante 12 meses (66,117). Esta recomendación incluye a pacientes con buen estado general (PS 0-1) y con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ según la EMA.

Una de las cuestiones planteadas en la práctica clínica diaria es cuál es el mejor momento para realizar la primera prueba de imagen tras el tratamiento concurrente y antes de iniciar tratamiento con el anticuerpo monoclonal. La evaluación inicial del tumor forma parte del screening previo al tratamiento con Durvalumab. La respuesta del tumor en el estudio PACIFIC se evaluó según los criterios RECIST. En el primer protocolo del estudio de 2017 se indica que la aleatorización debe realizarse entre 0 y 42 días después de finalizar la RTQT concomitante, y no más tarde de 28 días antes del inicio del fármaco. Posteriormente, el protocolo final de 2019 recoge que los pacientes deben haber recibido al menos dos ciclos de quimioterapia basada en platino junto con radioterapia, tratamiento que debía completarse entre 1 y 42 días de la primera dosis de Durvalumab. Por tanto, aunque inicialmente el requisito era iniciar Durvalumab dentro de los 14 días posteriores, se realizó una modificación posterior, cambiándose a 42 días. En ese segundo protocolo se recomienda encarecidamente que se complete la evaluación dentro de los primeros 14 días del periodo de 42 días. Por último se indica que por toxicidad el inicio del anticuerpo monoclonal puede retrasarse por encima de los 42 días.

En ESMO DE 2018 se presentó un análisis por subgrupos en el que se observó que el 26% de la muestra recibió Durvalumab en los primeros 14 días. No hubo diferencias entre la eficacia y seguridad entre el grupo que inició Durvalumab de forma precoz (< 14 días) frente al grupo que la inició más tarde (14 a 42 días).

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
SE RECOMIENDA INICIAR DURVALUMAB DE CONSOLIDACIÓN DENTRO DE LOS 42 DÍAS DEL FIN DE TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN PACIENTES CON CPCNP ESTADIO III QUE NO PROGRESAN TRAS EL TRATAMIENTO. LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DEBE REALIZARSE DENTRO DE ESOS 42 DÍAS (6 SEMANAS)	I	A

21.1- ¿Existen contraindicaciones para el inicio de la inmunoterapia adyuvante?

Las principales contraindicaciones de Durvalumab adyuvante son las contraindicaciones generales que se recomiendan para la inmunoterapia. La mayoría están recogidas en los criterios de exclusión del estudio PACIFIC (67,118):

1. Hipersensibilidad al tratamiento o a alguno de sus excipientes: histidina, monohidrato de hidrocloreuro de histidina, trehalosa dihidrato y polisorbato 80.
2. La progresión tras el tratamiento con RTQT concomitante.
3. Histología diferente a cáncer de pulmón de células no pequeñas.
4. Performance Status ≥ 2 .
5. Presentar toxicidad grave tras el tratamiento concomitante (grado 2 o superior). Se trata de una contraindicación relativa, ya que esa toxicidad G1-2 suele ser reversible con tratamiento sintomático. En estos casos se puede retrasar el inicio de durvalumab superando los 42 días de la radioterapia, sin que suponga una limitación para la indicación del tratamiento.
6. Enfermedad autoinmune activa no controlada.
7. Inmunodeficiencia.
8. Trasplante de órgano.
9. Enfermedad intercurrente no controlada: infección activa, enfermedad cardíaca no controlada, hepatitis B crónica, hepatitis C, VIH y TBC activa.
10. Embarazo.

PREGUNTA 22.-**Seguimiento: ¿con qué pruebas y cada cuánto tiempo?**

El principal objetivo del seguimiento de pacientes con CPCNP tratados de forma radical es detectar complicaciones secundarias al tratamiento (especialmente en aquellos con comorbilidad cardiovascular y respiratoria), y detectar de forma precoz una recidiva o un segundo primario de pulmón, de modo que se pueda ofrecer una intervención que impacte en la supervivencia o la calidad de vida del paciente. Por desgracia, el tratamiento curativo después de una recurrencia local en pocas ocasiones es posible, lo que conlleva tasas de supervivencia inferiores a 15% a los 5 años. Cuando se trata de segundos primarios, esas cifras son más esperanzadoras.

No existen ensayos aleatorizados que comparen estrategias de vigilancia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, y por ello, no existe un consenso establecido para el seguimiento. Según la evidencia publicada, realizar una vigilancia estrecha tras un tratamiento curativo no aporta un beneficio en la supervivencia del paciente (119,120,121). A pesar de esto, debido a que se trata de una enfermedad agresiva y con posibilidad de rescate local en casos seleccionados, todas las guías de práctica clínica recomiendan un seguimiento estrecho que incluya anamnesis, exploración y pruebas de imagen regulares, con la intención de detectar recurrencias y segundas neoplasias antes de que aparezcan los síntomas.

Una de las principales recomendaciones para el seguimiento es aconsejar y animar a los pacientes a abandonar el hábito tabáquico. Dejar de fumar se ha relacionado con un mejor pronóstico de la enfermedad. Además, parece que existe una relación entre fumar y una mayor toxicidad asociada al tratamiento, una peor respuesta a este y un mayor riesgo de recurrencia, aunque no se ha podido establecer una relación causal (122).

La TAC es la prueba de imagen recomendada de rutina, aunque la evidencia publicada que justifica su uso se basa en estudios retrospectivos observacionales (123). Según algunos estudios, la PET-TC en el seguimiento de pacientes tratados de forma radical parece ser superior a otras pruebas de imagen para predecir áreas de mayor riesgo de recurrencia o de fallo a tratamiento, pero también pueden pasar desapercibidas hasta un 10% de las lesiones que pueden identificarse en TAC (124,125). La PET-TC no se recomienda de rutina en el seguimiento, quedando su indicación para casos de alta sospecha clínico-radiológica y recurrencia confirmada para decidir la mejor estrategia terapéutica. Siempre que sea posible, a los pacientes con PET-TC sospechosa de recidiva local que se les pueda ofrecer una terapia de rescate, es recomendable realizar una biopsia de confirmación que permita descartar

cambios secundarios al tratamiento, ya que son frecuentes los resultados falsos positivos.

La supervivencia de los pacientes tratados de cáncer de pulmón está marcada principalmente por las recidivas, por ello se recomienda realizar un seguimiento más estrecho durante los dos primeros años, y posteriormente se recomienda al menos hasta los 5 años por el riesgo de nuevas neoplasias de pulmón.

Conclusiones:

No existe consenso en cuanto a la frecuencia y duración óptima de seguimiento en pacientes tratados de cáncer de pulmón ya que no existe evidencia publicada que justifique una estrategia. La recomendación general es seguimiento estrecho durante los 2 primeros años, coincidiendo con el mayor riesgo de recidiva y posteriormente anual. La evidencia disponible para el empleo de pruebas de imagen en el seguimiento es baja. Su uso está justificado para el diagnóstico precoz de nuevas neoplasias en pacientes de alto riesgo y recidivas susceptibles de tratamiento radical.

PROPUESTA SAC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
RECOMENDAR ABANDONAR EL HÁBITO TABÁQUICO A LOS PACIENTES TRATADOS DE CÁNCER DE PULMÓN Y OFRECER EL SOPORTE NECESARIO	II	A
OFRECER SEGUIMIENTO A LOS PACIENTES CON CPCNP TRATADOS DE FORMA RADICAL CON LA INTENCIÓN DE DETECTAR COMPLICACIONES, NUEVAS NEOPLASIAS DE PULMÓN O RECIDIVAS SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO	III	B
SE RECOMIENDA REALIZAR UN CONTROL CLÍNICO (ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN) QUE INCLUYA PRUEBA DE IMAGEN (TC DE TÓRAX) CADA 3-6 MESES DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TRATAMIENTO Y POSTERIORMENTE ANUAL	III	B

BIBLIOGRAFÍA (COMÚN).-

1. Monografía 4 Clínicas Respiratorias SEPAR. CÁNCER DE PULMÓN. <https://www.dropbox.com/s/tixqaoz93s660e/Monografia%204%20C%C3%A1ncer%20de%20Pulm%C3%B3n.pdf?dl=0>
2. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Otero R. Evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en las provincias de Andalucía (1975-2002). Arch Bronconeumol 2006;42:633-7.
3. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. Megan E Daly 1, Navneet Singh 2, Nofisat Ismaila 3, Mara B Antonoff 4, Douglas A Arenberg 5, Jeffrey Bradley 6, Elizabeth David 7, Frank Detterbeck 8, Martin Früh 9 10, Matthew A Gubens 11, Amy C Moore 12, Sukhmani K Padda 13, Jyoti D Patel 14, Tanyanika Phillips 15, Angel Qin 5, Clifford Robinson 16, Charles B Simone 2nd 17 Clin Oncol. 2021 Dec 22;JCO2102528. doi: 10.1200/JCO.21.02528.
4. Cáncer de Pulmón. © 2008 SEOR Francesc Casas Durán EdikaMed, S.L. ISBN 978-84-7877-539-2. <https://seor.es/wp-content/uploads/2020/03/Cancer-de-Pulmon.pdf>
5. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnat MC, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon JP. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2181-2190 [PMID: 20351327 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2543]
6. GOECP/SEOR clinical recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic- F. Couñago, A. Navarro-Martín, +7 authors J. World J Clin Oncol 2020 August 24; 11(8):510-527
7. <https://www.estro.org/Science/Activities/HERO>
8. Heinke MY, Vinod SK. A review on the impact of lung cancer multidisciplinary care on patient outcomes. Transl Lung Cancer Res. 2020 Aug; 9(4):1639-1653. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.03. PMID: 32953538; PMCID: PMC7481642
9. Giuliani ME et al (2016) The prevalence and nature of supportive care needs in lung cancer patients. Curr Oncol 23(4):258-265
10. Price A, Kerr G, Gregor A. 237 Oral The impact of multidisciplinary teams and site specialisation on the use of radiotherapy in elderly people with non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol 2002;64:S80.

11. Transl Lung Cancer Res 2020;9(4):1639-1653 | <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.03> Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2005;93:977-8
12. Friedman EL, Krukilitis RJ, Patson BJ, et al. Effectiveness of a thoracic multidisciplinary clinic in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. J Multidiscip Healthc 2016; 9:267-74
13. Graves KD, Arnold SM, Love CL, et al. Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. Lung Cancer 2007; 55:215-24
14. Kedia SK, Ward KD, Digney SA, et al. One-stop shop: lung cancer patients' and caregivers' perceptions of multidisciplinary care in a community healthcare setting. Transl Lung Cancer Res 2015; 4:456-64
15. Murray PV, O'Brien ME, Sayer R, et al. The pathway study: results of a pilot feasibility study patients
16. Suspected of having lung carcinoma investigated in a conventional chest clinic setting compared to a centralized two-stop pathway. Lung Cancer 2003; 42:283-90
17. Riedel RF, Wang X, McCormack M, et al. Impact of a multidisciplinary thoracic oncology clinic on the timeliness of care. J Thorac Oncol 2006; 1:692-6
18. Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, et al. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2010; 38:1-5
19. Loh J, Stevens G, Stevens W, et al. Concordance between thoracic multidisciplinary meeting recommendations for radiation therapy and actual treatment for lung cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 2012; 56:696-702
20. Osarogiagbon RU, Phelps G, McFarlane J, et al. Causes and consequences of derivation from multidisciplinary care in thoracic oncology. J Thorac Oncol 2011; 6:510-6
21. Transl Lung Cancer Res 2020;9(4):1639-1653 | <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.03>

22. Bydder S, Nowak A, Marion K, et al. The impact of case discussion at multidisciplinary team meeting on the treatment and survival of patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Intern Med J* 2009; 39:838-41
23. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small-cell lung cancer, magnetic resonance imaging or computed tomography? A prospective study Janna Schoenmaekers a, Paul Hofman b, Gerben Bootsma c, Marcel Westenend d, Machiel de Booiij e, Wendy Schreurs f, Ruud Houben g, Dirk De Ruyscher g, Anne-Marie Dingemans a, Lizza E.L. Hendriks a.
24. *European Journal of Cancer* 115 (2019) 88e96 Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón Julio Sánchez de Cos a,* , Jesús Hernández Hernández b , Marcelo F. Jiménez López c , Susana Padrones Sánchez d , Antoni Rosell Gratacós d y Ramón Rami Porta e. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.06.013>
25. Vollmer I, Sanchez M, Rami-Porta R. Lung cancer staging: imagine fewer images. *Eur Respir J* 2018;52.
26. NICE Clinical Guidelines Team. Lung cancer: diagnosis and management (update); Evidence reviews for the clinical and costeffectiveness of routine MRI or CT of the brain in the management of people with lung cancer prior to therapy with curative. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10061/documents/evidence-review-2-intent>. [Accessed 28 March 2019]. published online october 2018, expected final publication date
27. W.E.E. Eberhardt, D. De Ruyscher, W. Weder, C. Le Péchoux, P. De Leyn, H. Hoffmann, V. Westeel, R. Stahel, E. Felip, S. Peters, *Ann Oncol* (2015) 26 (8):1573-1588. Doi:10.1093/annonc/mdv187. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/consensus-guidelines-locally-advanced-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer-nsclc>
28. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4): iv1-iv21.
29. View the ESMO eUpdate here: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdateearly-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>.
30. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003 David G. Pfister, David H. Johnson, Christopher

G. Azzoli, William Sause, Thomas J. Smith, Sherman Baker Jr, Jemi Olak, Diane Stover, John R. Strawn, Andrew T. Turrisi, and Mark R. Somerfield.

31. NCCN GUIDELINES 2022 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
32. Special Treatment Issues in Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Benjamin D. Kozower , MD , MPH , FCCP ; James M. Lerner , MD ; Frank C. Detterbeck , MD , FCCP ; and David R. Jones , MD , FCCP. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES.
33. Rami-Porta R, Call S, Doooms C, et al. Lung cancer staging: a concise update. Eur Respir J 2018; 51: 1800190. Eur Respir J 2018; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00190-2018>)
34. Ivan Vollmer, Marcelo Sánchez, Ramón Rami-Porta. Lung cancer staging: imagine fewer images European Respiratory Journal 2018 52: 1801314; DOI: 10.1183/13993003.01314-2018
35. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol 2021;32:1637-1642. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994>
36. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz AV, et al. Methods for staging non-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): e211S-50S
37. Murgu SD. Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. Chest. 2015; 147: 1401-12
38. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, Belderbos J, Guckenberger M, Senan S; 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 Jul; 124(1):1-10. Doi:10.1016/j.radonc.2017.06.003. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666551
39. Putora PM, Leskow P, McDonald F, et al. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? ERJ Open Res 2020;6: doi:10.1183/23120541.00159-2019. 40

40. Shah AA, Berry MF, Tzae C, et al. Induction Chemoradiation is Not Superior to Induction Chemotherapy Alone in Stage IIIA Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93: 1807-12. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.018
41. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187-99. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
42. Socinski MA, Blackstock WA, Bogart JA, et al. Randomized Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemotherapy and Dose-Escalated Thoracic Conformal Radiotherapy (74 Gy) in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008;26:2457-2463. Doi: 10.1200/JCO.2007.14.7371.
43. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* 2014;383:1561-71. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5
44. Xu Y-P, Li B, Xu X-L. et al. Is There a Survival Benefit in Patients with Stage IIIA (N2) Non-small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine* 2015;94(23):e879. doi: 10.1097/MD.0000000000000879.
45. Xu X-L, Dan L, Chen W, et al. neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIa (N2) nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis and system review. *OncoTargets Ther* 2016;9:845-853. doi: 10.2147/OTT.S95511.
46. Zhao Y, Wang W, Liang H, et al. The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 2019;107(6):1866-1875. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.024.
47. Anna Hung, Kyung Min Lee, Julie A Lynch, Yanhong Li et al. Chemoradiation treatment patterns among United States Veteran Health Administration patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2021 Jul 16;21(1):824.doi: 10.1186/s12885-021-08577-y.
48. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Study Group. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOGO301). *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):671-8.

49. Priyanka Bobbili ,Kellie Ryan, Maral DerSarkissian, Akanksha Dua, Christopher Yee, Mei Sheng Duh, Jorge E. Gomez Predictors of chemoradiotherapy versus single modality therapy and overall survival among patients with unresectable, stage III non-small cell lung cáncer. .Published: March 18, 2020 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230444>.
50. Elisabeth J M Driessen, Gerbern P Bootsma' Lizza E L Hendriks'.Franchette WP J van den Berkmortel ,Brigitte A H A Bogaarts et al. Stage III Non-Small Cell Lung Cancer in the elderly: Patient characteristics predictive for tolerance and survival of chemoradiation in daily clinical practice. *Radiother Oncol.*2016 .Oct;121(1):26-31.doi:10.1016/j.radonc.2016.07.025. Epub 2016 Aug 10.
51. Niezink AGH, De Jong RA, Muijs CT, et al. Pulmonary function changes after radiotherapy for lung or esophageal cancer: a systematic review focusing on dose volume parameters. *The oncologist* 2017;22:1257-1264. Doi: 10.3389/fonc.2021.674731
52. John Conibear and on behalf of AstraZeneca UK Limited. Rationale for concurrent chemoradiotherapy for patients with stage III non-small-cell lung cáncer. *Br J Cancer.* 2020 Dec 1; 123(Suppl 1): 10-17.Published online 2020 Dec 8. doi: 10.1038/s41416-020-01070-6
53. Li Y, Wang J, Tan L, Hui B, Ma X, Yan Y, Xue C, Shi X, Drokow EK, Ren J. Dosimetric comparison between IMRT and VMAT in irradiation for peripheral and central lung cancer. *Oncol Lett.* 2018;15:3735-3745. [PubMed] [DOI] [Cited in This Article: 1]
54. Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 May 1;68(1):94-102.
55. F.M. Kong, T. Ritter, D.J. Quint, S. Senan, L.E. Gaspar, R.U. Komaki, C.W. Hurkmans, R. Timmerman, A. Bezjak, J.D. Bradley, B. Movsas, L. Marsh, P. Okunieff, H. Choy, W.J. Curran. Consideration of Dose Limits for Organs at Risk of Thoracic Radiotherapy: Atlas for Lung, Proximal Bronchial Tree, Esophagus, Spinal Cord, Ribs, and Brachial Plexus.
56. Feng M, Kong FM, Gross M, et al. Using fluorodeoxyglucose positron emission tomography to assess tumor volume during radiotherapy for non-small-cell lung cancer and its potential impact on adaptive dose escalation and normal tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 15;73(4):1228-34.
57. Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, et al. Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb;12(2):293-301
58. Ursula Nestle ,Dirk De Ruyscher, Umberto Ricardi, Xavier Geets, Jose Belderbos et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally

- advanced non-small cell lung cáncer. *Radiother Oncol.* 2018 2018 Mar 28. Apr;127(1):1-5.doi:10.1016/j.radonc.2018.02.023. Epub
59. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesque JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S70-S76
60. René-Olivier Mirimanoff. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage IIIa and IIIb non-small-cell lung cancer (NSCLC): is it still justified?. *Chin Clin Oncol.* 2015 Dec;4(4):49.doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.12.05.
61. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical
62. Girard N, Mornex F. Traitement des tumeurs de l'a-pex: un modèle de stratégie multimodale dans les cancers bronchiques localement évolués. *Cancer Radlothe.* 2007, doi: 10.1016/j.eanrad.2006.11.004.
63. Steger V, Walles T, Kosan B, Walker T, Kyriss T, Veit S, Dippon J, Friedel G. Trimodal therapy for histologically proven N2/3 non-small cell lung cancer: mid-term results and indicators for survival. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1676-83. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.068.
64. Matthew C. Ward, MD, Rahul D. Tendulkar, MD, Gregory M. M. Videtic. 2018. *Essentials of Clinical Radiation Oncology.* demos MEDICAL
65. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III nonsmall cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-60.
66. Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
67. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimner A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 2;JCO2101308. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Epub ahead of print. PMID: 35108059.

68. Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Gray JE, Park K, Vincent M, Mann H, Newton M, Dennis PA, Antonia SJ. Durvalumab After Concurrent Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (PACIFIC). *Clin Lung Cancer*. 2021 Nov;22(6):549-561. doi: 10.1016/j.clcc.2021.05.009. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34294595.
69. PACIFIC-R real-world study: Treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy N. Girard¹, H.J.M. Smit², A. Sibille³, F. McDonald⁴, F. Mornex⁵, M.C.C. Garassino⁶, A.R. Filippi⁷, S. Peters⁸, J.K. Field⁹, D.C. Christoph¹⁰, R. Fietkau¹¹, V.D. Haakensen¹², J. Bar¹³, C. Chouaid¹⁴, V. Bray¹⁵, S. Kao¹⁶, W. Sawyer¹⁷, A. Allen¹⁸, M. Licour¹⁹, P. Garrido²⁰. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1775>
70. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5883-91. doi: 10.1200/JCO.2005.55.405. Epub 2005 Aug 8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1966. PMID: 16087941.
71. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, Reynolds C, Govindan R, Melnyk A, Fisher W, Richards D, Bruetman D, Anderson T, Chowhan N, Nattam S, Mantravadi P, Johnson C, Breen T, White A, Einhorn L; Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5755-60. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7840. Epub 2008 Nov 10. PMID: 19001323.
72. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, Atkins JN, Watson DM, Akerley W, Green MR; Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1698-704. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3569. Epub 2007 Apr 2. PMID: 17404369.

73. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, Lee CG, Cho EK, Lee KC, Chen M, Kim DW, Kim HK, Min YJ, Kang JH, Choi JH, Kim SW, Zhu G, Wu YL, Kim SR, Lee KH, Song HS, Choi YL, Sun JM, Jung SH, Ahn MJ, Park K. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 20;33(24):2660-6. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0130. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26150444
74. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, Bogart JA, Dobelbower MC, Bosch W, Galvin JM, Kavadi VS, Narayan S, Iyengar P, Robinson CG, Wynn RB, Raben A, Augspurger ME, MacRae RM, Paulus R, Bradley JD. 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 Jan;35(1):56-62. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1378. Epub 2016 Oct 31. PMID: 28034064; PMCID: PMC5455690.
75. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, Shi A, Jiang W, Xu Y, Zhou Z, Wang W, Chen D, Hui Z, Lv J, Zhang H, Feng Q, Xiao Z, Wang X, Liu L, Zhang T, Du L, Chen W, Shyr Y, Yin W, Li J, He J, Wang L. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2017 Apr 1;28(4):777-783. doi: 10.1093/annonc/mdx009. PMID: 28137739.
76. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, Martinez Aguillo M, Aerts J, Govindan R, Rubio-Viqueira B, Lewanski C, Gandara D, Choy H, Mok T, Hossain A, Iscoe N, Treat J, Koustenis A, San Antonio B, Chouaki N, Vokes E. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 20;34(9):953-62. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8824. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811519.
77. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, Sparapani R, Arce-Lara C, Gore EM, Moran A, Williams CD, Kelley MJ, Whittle J. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):567-74. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2587. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25422491; PMCID: PMC4322259.

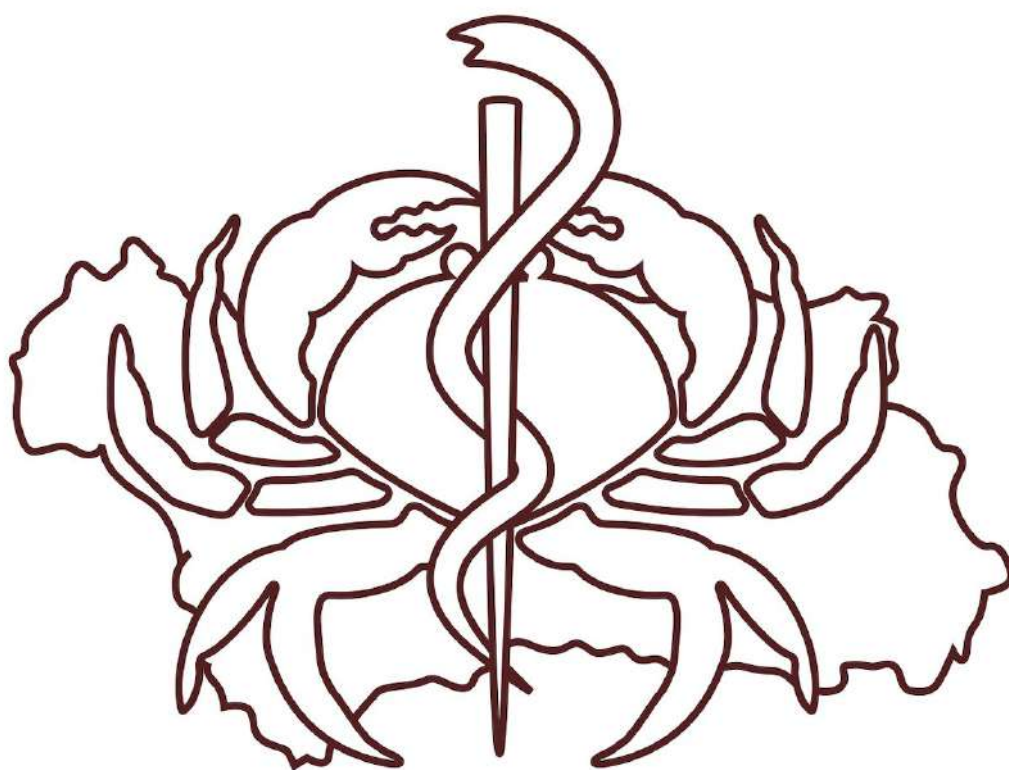
78. Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, et al. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non small cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. *1998;82:1037-48.*
79. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, et al. Phase III trial comparing chemotherapy plus once-daily or twice-daily radiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:370-8.*
80. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or Accelerated Radiotherapy in Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol 2012;30:2788-97*
81. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med 2006;203:1259-71.*
82. Roy S, Pathy S, Mohanti BK, et al. Accelerated hypofractionated radiotherapy with concomitant chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of lung: evaluation of response, survival, toxicity and quality of life from a Phase II randomized study. *Br J Radiol 2016;89:20150966.*
83. Bearz A, Minatel E, Rumeileh IA, et al. Concurrent chemoradiotherapy with tomotherapy in locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a phase I, docetaxel dose-escalation study, with hypofractionated radiation regimen. *BMC Cancer 2013;13:513.*
84. Urbanic JJ, Wang X, Bogart JA, et al. Phase 1 Study of Accelerated Hypofractionated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: CALGB 31102 (Alliance). *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101:177-85.*
85. Prewett SL, Aslam S, Williams MV, et al. The management of lung cancer: a UK survey of oncologists. *Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012;24:402-9.*
86. Maguire J, Khan I, McMenemin R, et al. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated

- radiotherapy in patients with inoperable stage III Non- Small Cell Lung Cancer and good performance status. *Eur J Cancer* 2014;50:2939-49.
87. Liao Z, Rivin Del Campo E, Salem A, Pang Q, Liu H, Lopez Guerra JL. Optimizing lung cancer radiation treatment worldwide in COVID-19 outbreak. *Lung Cancer*. 2020 Aug;146:230-235. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.05.029. Epub 2020 May 26. PMID: 32585497; PMCID: PMC7250079.
88. Warner A, Dahele M, Hu B et al. Factors associated with early mortality in patients treated with concurrent chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 612-620
89. Schulkes KJ, Nguyen C, van den Bos F, et al. Selection of Patients in Ongoing Clinical Trials on Lung Cancer. *Lung*. 2016; 194(6): 967-974.
90. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer*. 2007; 43(1): 114-21.
91. Dawe DE, Christiansen D, Swaminath A et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016; 99: 180-5.
92. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
93. Schaake EE, Rossi MMG, Buikhuisen WA, et al. Differential motion between mediastinal lymph nodes and primary tumor in radically irradiated lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:959-66.
94. Hoffmann L, Holt MI, Knap MM, et al. Anatomical landmarks accurately determine interfractional lymph node shifts during radiotherapy of lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2015;116:64-9.
95. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for

- Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 1;38(7):706-714.
96. Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys Med Biol* 2006;51:5785-807.
97. Elmpt W, Ollers M, Velders M, et al. Transition from a simple to a more advanced dose calculation algorithm for radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC): implications for clinical implementation in an individualized dose-escalation protocol. *Radiother Oncol* 2008;88:326-34.
98. Kwint M, Conijn S, Schaake E, et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;113:392-7.
99. Knap MM, Hoffmann L, Nordmark M, et al. Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. *Acta Oncol* 2010;49:1077-84.
100. Kupelian PA, Ramsey C, Meeks SL, et al. Serial megavoltage CT imaging during external beam radiotherapy for non-small-cell lung cancer: observations on tumor regression during treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1024-8.
101. Møller DS, Khalil AA, Knap MM, et al. Adaptive radiotherapy of lung cancer patients with pleural effusion or atelectasis. *Radiother Oncol* 2014;110:517-22.
102. Wang J, Cao J, Yuan S, Ji W, Arenberg D, Dai J, et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):798-804.
103. Enache I, Noel G, Jeung MY, Meyer N, Oswald-Mammosser M, Pisteu C, et al. Impact of 3D conformal radiotherapy on lung function of patients with lung cancer: a prospective study. *Respiration*. 2013;86(2):100-8.
104. Kong FM, Hu C, Machtay M, Haken RT, Xiao Y, Matuszak M, Hirsh V, Pryma D, Siegel BA, Gelblum D, Hayman J, Robinson C, Loo, Jr. BW, Videtic GMM, Faria SL, Ferguson C, Dunlap N, Kundapu V, Paulus R, Bradley J. Results of RTOG1106/ACRIN9969: A Randomized Phase II Trial of Individualized Adaptive Radiotherapy Using Mid-Treatment FDG-PET/CT and Modern Technology in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Paper presented at the annual

- meeting of the International Association for the Study of Lung Cancer. Virtual meeting platform.
105. Simone CB 2nd. Thoracic Radiation Normal Tissue Injury. *Semin Radiat Oncol.* 2017 Oct;27(4):370-377
 106. Chan OS, Lee MC, Hung AW, Chang AT, Yeung RM, Lee AW. The superiority of hybridvolumetric arc therapy (VMAT) technique over double arcs VMAT and 3D-conformal
 107. Shi A, Zhu G, Wu H, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:35.
 108. Trifiletti, Daniel & Zaorsky, Nicholas. (2019). Absolute Clinical Radiation Oncology Review.
 109. Topkan, Erkan. (2016). Principles and Practice of Radiotherapy Techniques in Thoracic Malignancies. 10.1007/978-3-319-28761-4.
 110. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nackaerts K, Jordan K, Arends J, Douillard JY, Ricardi U, Peters S. Recommendation for supportive care in patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy for lung cancer. *Ann Oncol.* 2020 Jan;31(1):41-49.
 111. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment amifostine in patients with advancedstage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:915e922.
 112. Lawrence YR, Paulus R, Langer C, et al. The addition of amifostine to carboplatin and paclitaxel based chemoradiation in locally advanced nonsmall cell lung cancer: long-term follow-up of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) randomized trial 9801. *Lung Cancer.* 2013;80:298e305.
 113. Leong SS, Tan EH, Fong KW, et al. Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1767e1774
 114. Nicolopoulos N, Mantidis A, Stathopoulos E, et al. Prophylactic administration of indomethacin for irradiation esophagitis. *Radiother Oncol.* 1985;3:23e25.

115. Soffer EE, Mitros F, Doornbos JF, et al. Morphology and pathology of radiation-induced esophagitis. Double-blind study of naproxen vs placebo for prevention of radiation injury. *Dig Dis Sci.* 1994;39:655e660
116. Chang SC, Lai YC, Hung JC, Chang CY. Oral glutamine supplements reduce concurrent chemoradiotherapy-induced esophagitis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(8):e14463.
117. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al: Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342-2350, 2018 122.
118. Durvalumab®. Ficha Técnica del medicamento. European Medicines Agency.
119. Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? *Chest* 1999; 115:1494.
120. Westeel V, Choma D, Clément F, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1185.
121. Calman L, Beaver K, Hind D, et al. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1993.
122. Warren GW, Ward KD. Integration of tobacco cessation services into multidisciplinary lung cancer care: rationale, state of the art, and future directions. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4:339-52.
123. Majem M, Hernandez-Hernandez J, Hernando-Trancho F, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 22, 21-36 (2020).
124. Calais J, Thureau S, Dubray B, et al. Areas of high 18F-FDG uptake on preradiotherapy PET/ CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2015;56:196-203.
125. Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12:97-106.



REVISTA SAC-VOL. 14- Nº 1 (2022)
ARCHIVOS ANDALUCES DE CANCEROLOGÍA
Órgano de expresión de la Sociedad Andaluza de Cancerología
Fundada en 1961