

CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO: REVISIÓN

Carmen Guillén y María José Molina

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche

Resumen

El 20% de todos los cánceres de pulmón son de células pequeñas (CPCP). Más de la mitad ocurren en mayores de 60 años. Debido a su diseminación muy rápida, la mayoría presentan síntomas al diagnóstico (90%). Estos síntomas pueden derivarse de su extensión locoregional, de las metástasis o tener un origen paraneoplásico. La anamnesis y la exploración física completas son esenciales para la evaluación inicial y el manejo adecuado. Además de un análisis sanguíneo con determinación de enzimas como la lactato deshidrogenasa, que tiene valor pronóstico, la tomografía axial computerizada (TAC) torácica y abdominal, la gammagrafía ósea, y la TAC o la resonancia magnética (RM) cerebral permiten una estadi-ficación óptima. Aunque el CPCP es un tumor quimio y radio sensible, se han realizado muy pocos avances en los últimos años y su mortalidad es muy elevada. El objeto de este trabajo es revisar todos estos aspectos relacionados con el CPCP.

Palabras clave: Cáncer, pulmón, microcítico, quimioterapia.

Abstract

Twenty percent of all lung cancers are of small cells (CPCP). More than half occur to people aged 60 and more. Due to its fast dissemination, most of them show symptoms when diagnosed (90%). These symptoms can be derived from its locoregional extension, metastases or can have a paraneoplastic origin. Anamnesis and thorough physical exploration are essential for the initial evaluation and adequate treatment. In addition to a blood analysis with determination of enzymes such as lactate dehydrogenase which helps in prognosis, thorax and abdominal computed tomography (CT), bone gammagraphy and cerebral CT or magnetic resonance imaging (MRI) allow optimum stadification. Although CPCP is chemo- and radio-sensitive, small progress has been achieved in the last years and its mortality rate is high. The objective of this paper is to revise all these aspects related to CPCP.

Key words: Cancer, lung, small-cell, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El CPCP es una enfermedad muy agresiva cuya mediana de supervivencia no supera los tres meses sin tratamiento⁽¹⁾. Su patogenia está estrechamente ligada al consumo de tabaco, por lo que

en algunas poblaciones en las que ha descendido el consumo del mismo también ha decrecido su incidencia.

Aunque el CPCP se considera sensible a la quimioterapia y a la radioterapia, en pocos casos se consiguen respuestas duraderas, y más del 90% de los pacien-

Correspondencia:

Carmen Guillén
Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche
Camino de la Almazara 11.
03203 Elche. Alicante
E-mail: guillen_car@gva.es

tes mueren a consecuencia de la enfermedad en los primeros 5 años desde su diagnóstico. Las combinaciones de quimioterapia obtienen tasas de respuesta entre el 50-75%. La combinación de cisplatino y etopósido es el tratamiento estándar. Actualmente, se investigan nuevos agentes antineoplásicos tanto en primera como en segunda línea, así como esquemas de intensificación de la dosis.

En el CPCP-enfermedad limitada (EL) al tratamiento con quimioterapia basada en platino se ha añadido la radioterapia torácica. Con esta combinación, la mediana de supervivencia se sitúa en 20 meses y se consiguen hasta un 20% de largos supervivientes. Sin embargo, se discuten varios temas con el objeto de optimizar el tratamiento con radioterapia. Entre estos destacan: cuál es el momento idóneo de la radioterapia respecto a la quimioterapia, la dosis total de radioterapia, el fraccionamiento así como el volumen.

Por otra parte, un metaanálisis⁽²⁾ ha demostrado que la irradiación craneal profiláctica (ICP) en pacientes con respuesta completa disminuye el riesgo de metástasis cerebrales en un 50%, lo que resulta en un incremento del 5% de la supervivencia a los 3 años. Desafortunadamente, los efectos neurológicos podrían limitar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo.

Todos estos aspectos sobre el CPCP se revisan a continuación.

PRESENTACIÓN INICIAL: SÍNTOMAS Y SIGNOS

La mayoría de los pacientes con CPCP presentan síntomas por su enfermedad. Los signos y síntomas presentes sugieren el pronóstico de la enfermedad: estadio limitado, afectación de pocas localizaciones metastásicas,

buen *performance status* y ausencia de pérdida de peso son variables de mejor pronóstico⁽³⁾.

Las manifestaciones del CPCP se clasifican en síntomas producidos por el tumor primario, por la diseminación regional y por metástasis a distancia, además de síntomas generales que se pueden atribuir a síndromes paraneoplásicos.

Síntomas sistémicos generales

Incluyen astenia, anorexia, pérdida de peso y depresión. Cuanto más diseminado está el tumor mayor es esta sintomatología. Se desconoce la etiología exacta del síndrome de anorexia/caquexia, aunque la pérdida de peso y apetito se suele atribuir a citoquinas circulantes. El 40% de los pacientes con CPCP presentan el síndrome de anorexia/caquexia.

La astenia es frecuente en el momento del diagnóstico, pero también puede exacerbarse con los tratamientos antineoplásicos. Anemia, trastornos endocrinos y depresión son causas tratables de astenia, sin embargo la respuesta del tumor primario al tratamiento es lo que mejor elimina este síntoma.

La presencia de depresión indica peor pronóstico. Inicialmente puede ser reactiva al diagnóstico, pero la presencia de síntomas físicos, factores psicosociales u otros síntomas la agravan.

Síntomas locales

El CPCP a menudo se presenta como una gran masa central, que produce síntomas de obstrucción bronquial. La obstrucción de la vía aérea puede causar atelectasia postobstructiva y/o neumonía. El 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico tienen algún síntoma de obstrucción bronquial, y muchos los de-

sarrollarán a lo largo de la evolución. La tos se origina cuando el tumor irrita las fibras nerviosas bronquiales o aumenta la producción de esputo o provoca atelectasia y frecuentemente se producen dolor torácico o disnea.

El dolor torácico se produce en más del 49% de los casos. Generalmente, no está causado por el tumor primario en el parénquima pulmonar, pero se asocia a la afectación de la pared torácica o a extensión de la enfermedad con afectación de las fibras nerviosas adyacentes. También puede deberse a causas ajenas al tumor y habrá que descartarlas antes de atribuir el dolor al mismo.

La disnea también es muy frecuente. Los tumores primarios no suelen causar hipoxia directamente, sin embargo cuando la enfermedad está avanzada, la obstrucción bronquial, la diseminación linfática, o las lesiones bronquiales que originan mucha producción de esputo, sí que pueden causarla. Es importante descartar otras posibilidades, como reagudización de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), eventos agudos como el tromboembolismo pulmonar (TEP), insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía, neumotórax, o cardiopatía isquémica.

Más del 35% de los pacientes con CPCP debutan con hemoptisis. No necesariamente implica enfermedad avanzada, pero se puede asociar a una cavidad, o extensión local a los vasos sanguíneos. El grado de severidad de la hemoptisis es variable y su manejo dependerá del mismo. La afectación del corazón o del pericardio puede producir taquiarritmias, que originen palpitaciones o mareo. La disfagia u odinofagia pueden ser consecuencia de un tumor localmente avanzado o las adenopatías mediastínicas con compresión esofágica secundaria.

Metástasis regionales

Los pacientes con tumores derechos pueden desarrollar una obstrucción de la vena cava superior por el tumor primario o por las adenopatías paratraqueales derechas. El síndrome de la vena cava superior (SVC) se caracteriza por hinchazón de los brazos, el cuello, la cara, y la cabeza, disnea, cianosis, cefalea, náuseas, visión borrosa y otras alteraciones neurológicas, aunque en ocasiones es indolente. Si el crecimiento del tumor es muy rápido o hay trombosis de la vena cava, la presentación suele ser más aguda y los síntomas más floridos. El síndrome de la SVC aparece en el 10-15% de los pacientes con CPCP, siendo más frecuente en esta histología que en otras de cáncer de pulmón. Generalmente, el tratamiento estándar es la quimioterapia, y la radioterapia se utiliza si la quimioterapia fracasa o si se necesita una actuación muy rápida. Además, se puede valorar la colocación de un stent vascular, o el empleo de anticoagulantes o corticosteroides (que disminuyen la inflamación vascular).

La ronquera es otro síntoma regional. La mayoría de las veces se debe a que los ganglios linfáticos mediastínicos afectan y comprimen el nervio recurrente laríngeo izquierdo, sobre todo si hay adenopatías patológicas en los niveles ganglionares 4-5 izquierdos. Mediante una laringoscopia es posible ver la parálisis de una cuerda vocal. La ronquera puede mejorar con el tratamiento del cáncer, pero frecuentemente es permanente porque el daño del nervio es irreversible.

El estridor se debe a la compresión de las vías aéreas superiores o a la parálisis bilateral de los nervios recurrentes laríngeos. En ocasiones puede ser amenazante para la vida e incluso requerir una traqueostomía de urgencia.

Los derrames pericárdico o pleural la mayoría de las veces se producen por el propio tumor, bien por invasión directa o bien por diseminación hematógena, pero también pueden ser secundarios a la obstrucción de los vasos linfáticos, o estar causados por tratamientos como la cirugía o la radioterapia. El cáncer de pulmón es la primera causa de derrame pleural maligno, y ocurre en más del 20% de estos casos. La incidencia de derrame pleural es semejante para el CPCP que para el cáncer de pulmón no microcítico, aunque el subtipo adenocarcinoma es el que con mayor frecuencia se asocia a derrame pleural. Cualquier derrame pleural exudativo en un paciente con cáncer de pulmón se debería considerar como maligno salvo que hubiera una etiología benigna que lo pudiera explicar.

El síndrome de Horner es más frecuente en los pacientes con tumores del ápex pulmonar porque afectan a los nervios simpáticos. Es más común en el cáncer de pulmón no microcítico (tumor de Pancoast) que en el microcítico. Se caracteriza por ptosis, miosis, y anhidrosis que afecta al lado donde se localiza el tumor. El síndrome de Pancoast asocia el síndrome de Horner con afectación del plexo braquial, la pared torácica, costillas y la médula espinal torácica.

Metástasis sistémicas

El CPCP se disemina rápidamente, y en el momento diagnóstico suele haber afectación ganglionar o metástasis, apareciendo en más de 2/3 de los casos. Las localizaciones metastáticas más frecuentes son: el sistema nervioso central, el pulmón contralateral, el hígado, las adrenales y los huesos, aunque pueden afectar a cualquier órgano o tejido.

Se detectan metástasis cerebrales en más del 50% de los pacientes con

CPCP en series de autopsias. Cefalea, náuseas, debilidad, crisis convulsivas, alteraciones visuales, o ataxia son síntomas frecuentes, aunque hasta un 20% pueden estar asintomáticos. Por otra parte, las metástasis leptomeníngeas confieren un particular mal pronóstico, y pueden ocasionar los mismos síntomas neurológicos, cambios en el estado mental, o signos de irritación meníngea con rigidez de nuca y fotofobia.

Las metástasis óseas también son frecuentes y producen dolor. Las localizaciones de metástasis óseas dolorosas se pueden tratar con radioterapia antiálgica, y se puede valorar la realización de fijaciones profilácticas para evitar fracturas. El tratamiento con bifosfonatos podría ser efectivo para reducir complicaciones óseas y el malestar causados por las metástasis; sin embargo, todavía no se dispone de datos sobre el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con cáncer de pulmón microcítico.

Las metástasis adrenales infrecuentemente se asocian a insuficiencia adrenal, aunque ésta es más común en las metástasis bilaterales.

Las metástasis hepáticas ocasionan dolor abdominal, hepatomegalia e ictericia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En todos los pacientes con cáncer la exploración física es crucial. Deberá incluir una evaluación inicial del paciente y de su estado general. Entre los aspectos a valorar están la caquexia a consecuencia de la pérdida de peso o los cambios en la coloración de la piel por anemia. Las constantes vitales son también importantes: la taquicardia, puede deberse a hipoxia; hipotensión postural por la falta de ingesta y deshidratación o si hay fiebre y taquipnea.

La exploración de la cabeza y del cuello puede informar sobre la presencia de metástasis subcutáneas o ganglionares. Los ganglios más frecuentemente agrandados por el CPCP son los cervicales y los supraclaviculares, seguidos por los axilares. Además, la exploración de la cabeza y del cuello revelará si existen signos de un síndrome de la SVC, que cursará con distensión de las venas del cuello y de la cara y edema periorbitario. La afectación del SNC se puede manifestar como parálisis de pares craneales, y en los tumores del ápex puede haber un síndrome de Horner.

Los pacientes con CPCP tienen taquicardia sinusal o fibrilación auricular frecuentemente. También roce pericárdico por pericarditis o derrame.

La exploración del abdomen puede demostrar metástasis hepáticas, adrenales o intraperitoneales. El CPCP también puede diseminarse a la región periportal o a la pancreática. La hepatomegalia o un incremento de la consistencia abdominal pueden deberse a metástasis. La presencia de ascitis se puede relacionar con tumor intra-abdominal o insuficiencia hepática.

La exploración de las extremidades puede desvelar osteopatía hipertrófica pulmonar y "dedos en palillos de tambor", aunque son menos frecuentes que en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP). Además, pueden tener pérdida de masa muscular, cambios en las uñas o cianosis. También es interesante añadir la exploración de la columna vertebral.

En la exploración neurológica se pueden reconocer rasgos de demencia, cambios en el estado mental, pérdidas de fuerza o de sensibilidad (localizadas o difusas), alteraciones cerebelosas como ataxia, falta de coordinación, o alteraciones visuales o parálisis de pares craneales.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Se caracterizan por asociarse a la neoplasia pero no están directamente relacionados ni con el tumor primario ni con su extensión. Más de 50% de los pacientes con CPCP desarrollan un síndrome paraneoplásico. Los síntomas pueden preceder al diagnóstico de la malignidad, o aparecer en cualquier momento del curso de ésta. No se relaciona con la carga tumoral, sin embargo su empeoramiento indica progresión neoplásica.

Generales

El síndrome tóxico se caracteriza por anorexia, caquexia, pérdida de peso, debilidad y astenia que no responde al incremento de la ingesta calórica. La etiología es desconocida, pero parece ser multifactorial, por citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), hormonas (insulina, corticotropina, epinefrina, hormona de crecimiento), y otros factores relacionados con el tumor.

Endocrinos

Causados por la producción de hormonas o precursores de éstas. Esta producción se puede explicar por dos mecanismos: origen ectópico o incremento de la función de la célula endocrina normal. El síndrome paraneoplásico endocrino asociado más frecuentemente al CPCP es el de Cushing. Otros también comunes son el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), hiperglucemia, hipoglucemia, hipercalcemia y ginecomastia.

El síndrome de Cushing paraneoplásico se produce por la secreción ectópica de ACTH. Los tejidos normales producen pequeñas cantidades del precur-

sor pro-ACTH. Se ha demostrado que esta producción está incrementada en los pacientes con CPCP, y que las células de CPCP pueden transformar pro-ACTH en ACTH activa. La clínica es de debilidad, mialgias, somnolencia, confusión, edema, hipocalcemia, alcalosis e hiperglucemia. Los síntomas más severos ocurren en menos de 5% de los casos. El tratamiento efectivo del CPCP puede mejorar la clínica del síndrome de Cushing paraneoplásico.

El cáncer de pulmón es el tumor que con mayor frecuencia se asocia a SIADH, y puede aparecer hasta en un 40% de los pacientes con CPCP. Se produce hiponatremia, hipervolemia, aumento de la pérdida de sodio renal, y una osmolaridad en orina inapropiadamente elevada. Para desarrollar síntomas, el consumo de agua debe ser elevado. Los pacientes sintomáticos pueden tener confusión, somnolencia, y crisis comiciales. Al contrario que con el síndrome de Cushing paraneoplásico, la presencia de SIADH no parece representar peor pronóstico, y suele responder al tratamiento efectivo frente al cáncer.

Neurológicos

Son infrecuentes, apareciendo en menos del 1% de los pacientes con cáncer. Se originan por una reacción del sistema inmune a un antígeno "onconeural" que comparten el tumor y el sistema nervioso. El tratamiento consiste en el del tumor subyacente y en la supresión de los anticuerpos con esteroides, corticoides, ciclofosfamida, plasmáfesis e inmunoaféresis.

El síndrome de Eaton-Lambert (LEMS) se diagnostica en el 3% de los pacientes con CPCP. Ocasiona debilidad muscular, preferentemente de los músculos proximales y de los miembros inferiores. Asocia disfunción autonómica con seque-

dad de boca, impotencia, estreñimiento y visión borrosa. Los reflejos tendinosos en las extremidades inferiores están disminuidos o ausentes, y los pacientes incrementan su fuerza con contracciones repetidas de los músculos afectados, lo que diferencia a este síndrome de la miastenia gravis. El tratamiento del tumor primario puede mejorar el LEMS, al igual que la plasmáfesis. Maddison et al. en un estudio caso-control sugirieron que los pacientes con LEMS tenían mejor supervivencia que aquellos con el mismo tumor sin este síndrome⁽⁴⁾.

La degeneración cerebelosa (PCD) puede ser indolente o no, a menudo se instaure rápidamente y puede producir ataxia, disartria, y disfagia. Los síntomas pueden ser puramente cerebelosos o asociar otros síntomas neurológicos. Su curso es independiente del tumor primario y se produce por la formación de autoanticuerpos contra las células de Purkinje. En la mitad de los pacientes con PCD y CPCP se encuentran anticuerpos antiHu circulantes.

La neuropatía periférica sensitiva es la más frecuente en el CPCP. Habitualmente los síntomas son proximales y progresan distalmente. Suelen preceder al diagnóstico del tumor primario. La neuropatía autonómica puede aparecer aislada y manifestarse como gastroparesia o íleo paralítico.

La retinopatía asociada al cáncer es rara. Se presenta como ceguera nocturna, fotosensibilidad, y alteración de la visión de los colores. Los síntomas se suelen desarrollar antes de que se detecte el cáncer y la enfermedad progresa a una pérdida indolora de la visión. El campo visual revela un escotoma periférico y pérdida de la agudeza visual. Se cree que está causada por la destrucción autoinmune de los fotorreceptores, con preservación del resto de las vías ópticas. Se utilizan corticoides, plasmáfere-

sis o inmunoglobulinas, pero la mayoría de las veces provoca ceguera.

Hematológicos

Las causas de anemia en un paciente con CPCP pueden ser múltiples, entre ellas paraneoplásica, normocrómica o ligeramente hipocrómica. La trombocitosis ($>400.000/\text{mm}^3$) se produce en el 40% de los pacientes con cáncer. La interleuquina-6 (IL-6) parece estar implicada en la producción de la trombocitosis. No está claro que se incremente el riesgo de trombosis.

Musculoesqueléticos

La osteoartropatía pulmonar hipertrófica es más frecuente en mujeres con adenocarcinoma. Su mecanismo es desconocido y multifactorial.

La Polimiositis es infrecuente. Se manifiesta con mialgias, debilidad, e inflamación. Preceder al diagnóstico de la enfermedad en 5-10 años. El riesgo de cáncer en pacientes con polimiositis se incrementa en 1,8-14 veces.

Dermatológicos

Los síntomas dermatológicos más frecuentes son la dermatomiositis, la tilosis adquirida, *tripe palms* y el eritema *gyratum repens*. La dermatomiositis se identifica como eritema "heliotropo" en los párpados superiores, rash plano en cara y tronco, y eritema y descamación de los nudillos que a menudo precede a la debilidad muscular. La tilosis se presenta como queratoderma palmo-plantar. *Tripe palms* es un engrosamiento de las palmas y dedos, que adquieren una textura aterciopelada; más del 90% de las personas que la tienen desarrollan una neoplasia. El eritema *gyratum repens* son lesiones con apariencia de "vetas de

madera" en la piel, especialmente en el tronco y en las extremidades proximales.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación adecuada permite identificar la extensión anatómica de la enfermedad, orientar el tratamiento y establecer el pronóstico. La clasificación más empleada en los últimos 50 años ha sido la del *Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG)* que divide a los pacientes en aquellos que tienen un estadio de la enfermedad limitado a un hemitórax que puede ser englobado en un campo de irradiación, y en extensa si la enfermedad supera estos límites. El problema de esta clasificación es que no orienta sobre la importancia pronóstica del derrame pleural ipsilateral y de adenopatías mediastínicas contralaterales o supraclaviculares en los pacientes con CPCP-EL. Entre el 2-7% de los pacientes al diagnóstico tienen derrame pleural ipsilateral sin que empeore el pronóstico respecto a otros pacientes con enfermedad limitada. Por el contrario, las adenopatías supraclaviculares se suelen asociar a enfermedad extensa (EE), sólo aparecen en un 5% de pacientes con EL, e indican un peor pronóstico. Sobre la afectación mediastínica contralateral también hay controversia, aunque se suele considerar un factor pronóstico adverso. El tratamiento de los pacientes con enfermedad limitada y síndrome de vena cava superior (SVCS) no varía y su pronóstico tampoco parece ser peor.

La *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* ha sugerido utilizar para el CPCP la clasificación TNM, al igual que para el CPNCP. En esta clasificación, tanto el derrame pleural ipsilateral (con o sin citología de malignidad) como las adenopatías mediastí-

nicas (N2) y las supraclaviculares (N3) se consideran EL.

PROCEDIMIENTOS PARA LA ESTADIFICACIÓN

Son imprescindibles una historia clínica completa y una exploración física exhaustiva, incluida la valoración neurológica, además de un hemograma y una bioquímica sérica con electrolitos, pruebas de función hepática y renal, determinación de lactato deshidrogenasa (LDH), y radiografía de tórax. La elevación de LDH sugiere enfermedad extensa, especialmente la presencia de metástasis en hígado y médula ósea, y se reconoce su valor pronóstico.

La estadificación óptima del CPCP incluye tomografía computerizada (TAC) torácica y abdominal superior (que incluya hígado y suprarrenales), TAC o resonancia magnética (RMN) craneal, gammagrafía ósea, y en algunos casos, biopsia de médula ósea. Entre el 10-14% de los pacientes con CPCP debutan con metástasis cerebrales, y son mucho más frecuentes durante el curso de la enfermedad. La sensibilidad de la RMN craneal es mayor que la de la TAC tanto en pacientes sintomáticos, como en los asintomáticos. La RMN craneal se realiza inicialmente o en caso de dudas en pacientes con TAC normal y síntomas.

Se encuentra afectación de la médula ósea en el 15-30% de los pacientes en el momento del diagnóstico, pero que ésta sea la única localización metastática es infrecuente (2-6%). La infiltración de médula ósea se suele asociar con la presencia de metástasis óseas y hepáticas, aunque no suele coincidir con metástasis cerebrales. La presencia de metástasis óseas, trombopenia severa (<50.000 plaquetas/mm³) o elevación importante de LDH sugieren afectación de médu-

la ósea, y en estos casos se recomienda la realización de una biopsia de médula ósea de cresta ilíaca unilateral. Por RMN se detectan hasta un 30-60% de las metástasis en la médula ósea, pero el significado clínico y la relación coste-efectividad de esta indicación están en investigación.

La gammagrafía ósea identifica metástasis óseas en el 27-41% de los pacientes con CPCP en su presentación. Suelen ser asintomáticas, pero se correlacionan con elevación de la fosfatasa alcalina (FA). El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el CPCP está siendo evaluado actualmente.

FACTORES PRONÓSTICOS

Parámetros clínicos

El estado general del paciente (*performance status*) y la extensión de la enfermedad son los parámetros más importantes que se han identificado en los análisis multivariantes como factores pronósticos clínicos.

El sexo masculino habitualmente se considera un factor adverso. Existe controversia sobre si la edad es desfavorable de manera independiente. Los ancianos suelen tener más comorbilidades y peor *performance status*, lo que compromete los resultados de los tratamientos.

Ciertas localizaciones metastásicas como el hígado, cerebro, médula ósea y hueso, así como el número total de localizaciones, se han correlacionado con el pronóstico.

El desarrollo de síndrome de Cushing paraneoplásico también indica mala respuesta al tratamiento y peor supervivencia.

El consumo de tabaco durante el tratamiento combinado de quimiorradioterapia también se ha relacionado con mala respuesta al mismo⁽⁵⁾.

a) Marcadores séricos

Las concentraciones séricas de LDH y de su isoenzima LDH3 se han asociado con mayor recambio celular e inflamación pulmonar y mal pronóstico. La elevación de LDH ocurre en más del 85% de los pacientes con enfermedad extensa.

La enolasa neuronal específica (NSE) es una glicoproteína neuroespecífica que se produce en los tumores malignos de origen neuroectodérmico. En más del 80% de los pacientes con CPCP hay niveles elevados de NSE en suero. Sus concentraciones se correlacionan con las de LDH, sin embargo, su valor predictivo es inferior al de ésta.

Por otra parte, existen dudas sobre el valor pronóstico de marcadores séricos de neoplasias epiteliales como el antígeno carcinoembrionario (CEA), el fragmento de citoqueratina CYFRA 21-1 y syndecan-1.

b) Marcadores de la inmunidad del huésped

Los títulos elevados de anticuerpos anti-Hu se correlacionan con una mayor probabilidad de respuesta completa a la quimioterapia y un incremento de la supervivencia.

Parámetros relacionados con el tumor

a) Expresión de oncogenes

El protooncogen c-kit codifica para un receptor de un factor de crecimiento transmembrana con actividad tirosina quinasa. Por inmunohistoquímica, se detecta la expresión de c-kit casi en el 50% de los CPCP, aunque no se ha establecido todavía su valor pronóstico ni el del tratamiento con su inhibidor específico (imatinib mesilato).

El gen del retinoblastoma está inactivo en más del 90% de los pacientes con CPCP. La proteína p53 está mutada en el 80% de los CPCP. La sobreexpresión de Her2/neu se ha asociado a peor supervivencia para pacientes con enfermedad extensa o con un performance status superior a 2⁽⁶⁾.

b) Marcadores de angiogénesis

Los niveles séricos de VEGF y en el tumor se han correlacionado con la extensión de la enfermedad, la respuesta a la quimioterapia y peor supervivencia. Niveles séricos elevados de otros factores pro-angiogénicos, con el factor de crecimiento de fibroblastos (b-FGF) también se han relacionado con peor pronóstico.

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Numerosos antineoplásicos han logrado respuestas objetivas en pacientes con CPCP, entre éstos: mostazas nitrogenadas, doxorubicina, metotrexate, ifosfamida, etopósido, vincristina, vinblastina, cisplatino y carboplatino, además de nuevos fármacos como el topotecan, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y gemcitabina.

Combinaciones de quimioterapia

En los últimos 30 años, las combinaciones de quimioterapia han superado a la monoterapia en pacientes no tratados previamente. Inicialmente, las combinaciones más utilizadas fueron regímenes basados en ciclofosfamida, como CAV (ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina), CAE (ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido), y CEV (ciclofosfamida, etopósido y vincristina). Con la incorporación de cisplatino, se demostró que la combinación PE (cisplatino y etopósido)

era igualmente eficaz que CAV, pero menos tóxica. También se comparó PE con CEV (ciclofosfamida, epirrubicina y vincristina) en 436 pacientes con CPCP con enfermedad limitada⁽⁷⁾. El beneficio en la supervivencia global para PE fue de 10,2 meses comparado con 7,8 meses para CEV ($p = 0,0004$). La mediana de supervivencia fue de 4,5 meses para PE, la tasa de supervivencia a 2 años del 25%, y a 5 años del 10%, comparados con 9,7 meses, 8% y 3% para CEV, respectivamente ($p = 0,001$). Dos metaanálisis⁽⁸⁻⁹⁾ confirmaron un incremento en la supervivencia en los pacientes tratados con regímenes que contenían cisplatino o etopósido. La combinación de cisplatino y etopósido obtiene entre el 65-85% de respuestas objetivas, con un 10-20% de respuestas completas y una mediana de supervivencia de 8-10 meses.

Carboplatino versus cisplatino

La elección de carboplatino y etopósido podría ser una alternativa adecuada en pacientes con CPCP-EE y comorbilidades (insuficiencia renal, cardiopatía, neuropatía). El carboplatino tiene mejor perfil de toxicidad que cisplatino. Un estudio de 61 pacientes con CPCP-EE, que comparaba CE (carboplatino y etopósido) con PE, demostró que la tasa de respuestas global para PE era del 50%, con un 10% de respuestas completas, comparadas con un 64% y un 16%, respectivamente, en los tratados con CE. La supervivencia global fue comparable en ambos grupos, de 12,5 meses para PE versus 11,8 meses para CE. El régimen CE fue significativamente menos tóxico que PE⁽¹⁰⁾.

Combinaciones con nuevos fármacos

Se han explorado otras combinaciones de quimioterapia, entre las que

destacan cisplatino e irinotecan (PI). Un estudio japonés con 154 pacientes comparó cisplatino e irinotecan con PE⁽¹¹⁾. Los pacientes fueron randomizados a 4 ciclos de cisplatino (80 mg/m² día 1) y etopósido (100 mg/m² días 1 al 2) cada 21 días, o 4 ciclos de cisplatino (60 mg/m² día 1) e irinotecan (60 mg/m² días 1, 8 y 15). La tasa de respuestas, la mediana de supervivencia y la supervivencia a un año fueron superiores para PI que para PE (84,4% vs. 67,5% ($p = 0,02$); 12,8 meses vs. 9,4 meses; 58,4% vs. 37,7% ($p = 0,002$), respectivamente). PI produjo mayor diarrea grado 3/4 ($p = 0,01$); mientras que PE mayor mielosupresión ($p = 0,0001$). Sin embargo, recientemente, se ha publicado un estudio norteamericano con 331 pacientes⁽¹²⁾ en el que PI (cisplatino 30 mg/m² + irinotecan 65 mg/m², días 1 y 8, cada 21 días) no ha demostrado mejorar la supervivencia comparado con PE. Estas discrepancias en los resultados podrían explicarse por el diferente esquema empleado de PI o quizás por tratarse de grupos raciales distintos. Está en marcha un estudio del *Southwest Oncology Group* (SWOG) para comparar PE y PI con el mismo esquema que el del estudio japonés y, además, analizará diferencias en el polimorfismo de *UGT1A1*, implicado en el metabolismo de irinotecan, como predictor de respuesta y toxicidad al tratamiento con este fármaco.

Por otra parte, los taxanos también han demostrado actividad en el CPCP, con tasas de respuesta del 34-68%. La adición de paclitaxel a PE también se ha investigado.

El estudio de *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) 9732 randomizó a 587 pacientes con CPCP-EE a recibir cisplatino (80 mg/m², día 1) y etopósido (80 mg/m² días 1-3), o el mismo esquema con paclitaxel (PET) (175 mg/m² día 1) cada 3 semanas y factor estimulante de

granulocitos (G-CSF) profiláctico. No hubo aumento de la mediana de supervivencia ni de la supervivencia al año con PET en comparación con PE (10,6 vs. 9,9 meses; $p = 0,169$). PET fue más tóxico, con un 6,5% de muertes tóxicas⁽¹³⁾. Similares resultados se obtuvieron en un estudio griego que se cerró prematuramente por toxicidad y una mortalidad del 12,9% con PET⁽¹⁴⁾.

Combinaciones un mayor número fármacos

La *French Federation of Cancer Institutes* comparó PE con PE más ciclofosfamida y epirubicina (PCDE). El grupo que recibió PCDE tuvo mejores tasa de respuestas con PCDE (13% vs. 21%, $p = 0,02$) y supervivencia global (9,3 vs. 10,5 meses, $p = 0,0067$). Pero PCDE también fue significativamente más tóxico⁽¹⁵⁾.

Tratamientos alternantes

Tres estudios han comparado CAV con CAV alternando con EP, puesto que tanto CAV como EP son regímenes activos para CPCP y no tienen resistencias cruzadas entre sí. El primero⁽¹⁶⁾ comparó EP, CAV, y el régimen alternante de EP y CAV en pacientes con CPCP-EE. La tasa de respuestas y la supervivencia fueron prácticamente idénticas para los tres regímenes. Otro estudio japonés obtuvo resultados similares⁽¹⁷⁾.

Por el contrario, el *National Cancer Institute-Canada* (NCI-C) encontró que el régimen alternante era superior en tasa de respuestas (80% vs. 63%, $p < 0,002$), y en supervivencia (9,6 vs. 8 meses, $p = 0,03$) en pacientes con CPCP-EE⁽¹⁸⁾.

Los resultados preliminares de tratamientos alternantes con nuevos agentes de quimioterapia no respaldan su utilización.

Intensificación de la dosis

La intensificación de la dosis puede conseguirse bien por un incremento de la dosis o bien acortando el intervalo entre las dosis (dosis densas). Los estudios realizados en este sentido sugieren un incremento sustancial de la toxicidad de la quimioterapia, sin clara mejoría de su eficacia⁽¹⁹⁾.

Quimioterapia a altas dosis

La quimioterapia a altas dosis con soporte de células stem es experimental y sólo aconsejable en estudios de investigación. Resultados controvertidos hasta el momento que apuntaban a un incremento de largos supervivientes. Un estudio fase III publicado recientemente sugiere su falta de beneficio y su elevada toxicidad⁽²⁰⁾.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y MANTENIMIENTO

El tratamiento con 4 a 6 ciclos de quimioterapia es suficiente. El tratamiento prolongado aunque aumenta el tiempo a la progresión, también la toxicidad acumulada y no ha demostrado que mejore la supervivencia global⁽²¹⁾.

La consolidación con más de cuatro ciclos de quimioterapia, incluso en pacientes que están respondiendo, no se recomiendan con otro agente activo. En un estudio fase III, en el que todos los pacientes con CPCP-EE se trataron inicialmente con 4 ciclos de etopósido y cisplatino, en un segundo paso, los que no habían progresado se randomizaron a recibir 4 ciclos de topotecan u observación. El intervalo de supervivencia libre de progresión fue superior para el grupo de topotecan (3,6 vs. 2,3 meses; $p < 0,001$) pero la supervivencia global

no fue diferente de manera significativa (8,9 vs. 9,3 meses; $p = 0,43$)⁽²²⁾.

Se estudia el papel de nuevos tratamientos como los agentes antiangiogénicos en el CPCP. Entre estos el de la talidomida como terapia de mantenimiento tras una respuesta a quimioterapia. Resultados prometedores de un estudio fase III se han comunicado en el Congreso Anual de la *American Society Clinical Oncology (ASCO)* de junio de 2006⁽²³⁾.

QUIMIOTERAPIA DE RESCATE

La mayoría de los pacientes con CPCP eventualmente recurrirán. Son predictores de respuesta del tratamiento de rescate: el intervalo entre la finalización del tratamiento inicial y la detección de la recurrencia, la respuesta a una quimioterapia previa de inducción y los tratamientos recibidos previamente. Ni el *performance status* ni la extensión de la enfermedad se asocian con la respuesta a un tratamiento de rescate⁽³⁾.

Si el intervalo hasta la recaída es mayor de 6-12 meses se puede considerar la reintroducción de los agentes empleados inicialmente.

Antes de la mitad de los años 90, PE era el tratamiento de elección en la recaída de pacientes que habían recibido CAV previamente, con una probabilidad de respuesta del 40-50%. Sin embargo, CAV muestra poca actividad si se administra tras el fracaso de PE.

El Topotecan intravenoso ha demostrado ser al menos tan eficaz como CAV en pacientes con enfermedad recurrente sensible. La tasa de respuestas global y la mediana de supervivencia no fueron diferentes de manera estadísticamente significativa. La toxicidad hematológica fue alta en los dos brazos. El uso de topotecan se ha aprobado en el tratamiento de segunda línea en pacientes con CPCP

en recaída sensible⁽²⁴⁾. En una población similar a la del estudio previo, se ha examinado la posología oral de topotecan (2,3 mg/m²/día, por 5 días, cada 21 días) comparada con topotecan intravenoso a las dosis habituales cada 21 días, sin encontrarse diferencias significativas entre las dos formas de administración⁽²⁵⁾.

La Gemcitabina tiene un perfil de toxicidad más favorable que el Topotecan y ofrece tasas de respuestas y una mediana de supervivencia similares a éste tanto en enfermedad sensible como refractaria⁽²⁶⁾. Se requieren estudios fase III que confirmen estos resultados.

Los dobletes no mejoran los resultados en cuanto a supervivencia respecto a topotecan en los pacientes con recaída sensible. Los pacientes deberían incluirse en ensayos clínicos siempre que fuera posible. Del mismo modo, son esenciales los adecuados cuidados de soporte del paciente, incluso con radioterapia paliativa, por ejemplo para control del dolor de metástasis óseas, compresión medular o metástasis cerebrales.

CPCP-EL: COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA TORÁCICA

El tratamiento estándar del CPCP-EL es la combinación de quimioterapia con radioterapia torácica. Dos meta-análisis^(27,28) publicados en los años 90, que incluyeron pacientes con CPCP-EL tratados con quimioterapia (adriamicina y ciclofosfamida principalmente) y radioterapia demostraron un modesto beneficio en la supervivencia respecto a la quimioterapia sola. El beneficio en la supervivencia fue más evidente a partir de los 15 meses desde el comienzo del tratamiento y se mantenía a los 5 años. A los 3 años, el 8,9% de los pacientes tratados con quimioterapia sola estaba vivo, comparado con el 14,3% en el gru-

po del tratamiento combinado. El riesgo relativo de muerte con el tratamiento combinado comparado con quimioterapia sola fue de 0,86 (IC 95%, 0,78-0,94; $p=0,001$), lo que correspondía a una reducción de la mortalidad del 14%.

Sin embargo, pronto se comprobó que la quimioterapia con cisplatino y etopósido (PE) se podía administrar concomitantemente a radioterapia torácica con una toxicidad manejable. La tasa de respuestas oscila entre el 80% y el 100% y la de respuestas completas entre el 40% y el 60%, con una mediana de supervivencia de 20 meses, y aproximadamente un 10% de largos supervivientes. Se investigan otros agentes quimioterápicos (irinotecan, topotecan, paclitaxel) y otras combinaciones (irinotecan y cisplatino; paclitaxel asociado a PE o a carboplatino y etopósido) en este contexto, sin que por el momento ninguna haya superado a PE.

Más controvertida, sin duda, es la decisión del momento óptimo de la administración de la radioterapia torácica y la elección de los volúmenes, la dosis y el fraccionamiento.

¿Radioterapia precoz o tardía?

Aunque el metaanálisis de Pignon et al⁽²⁸⁾ exploró cuál era el momento más adecuado de la radioterapia (secuencial, alternante o concurrente) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes esquemas de tratamiento empleados, en la mayoría de los ensayos en los que se demostró ventaja en la supervivencia con el tratamiento combinado, la radioterapia se administró según un esquema concurrente o alternante con la quimioterapia. El NCIC en un estudio controlado, indicó que la irradiación torácica precoz asociada a PE era superior a la tardía. Un retraso de 12 semanas en la administración de la

radioterapia originaba un descenso del 50% en la probabilidad de supervivencia a los 5 años en pacientes con CPCP-EL, del 22% al 13%⁽²⁹⁾. Se han realizado otros estudios randomizados con resultados discordantes sobre el beneficio del tratamiento concomitante con radioterapia de manera precoz⁽³⁰⁻³⁴⁾. Las razones de estas discrepancias podrían encontrarse en que se trata de estudios con poca potencia estadística, con un número de pacientes pequeño en algunos casos; que se trate de poblaciones de pacientes diferentes en los distintos estudios; o que la dosis de la quimioterapia empleada haya sido subóptima. Recientemente, dos metaanálisis^(34,35) han coincidido en el beneficio de la radioterapia precoz, sobre todo en los primeros 30 días desde el comienzo de la quimioterapia.

¿Cuáles son el volumen y la dosis de irradiación más adecuados?

Actualmente se considera suficiente la irradiación del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales con un margen de 2 cm. El tratamiento habitualmente se planifica por TAC lo que permite mayor precisión en la elección del volumen de irradiación y la dosis. La toxicidad más importante por la radioterapia torácica en pacientes con CPCP-EL es la esofagitis, seguida de neumonitis y mielopatía rádica. Tanto en el esófago como en los pulmones, el riesgo de toxicidad depende no sólo de la dosis, sino también del volumen de tejido irradiado. Parece que la utilización de campos de irradiación laterales u oblicuos podría servir para disminuir la dosis de irradiación de la médula espinal.

La dosis más aceptada clásicamente de radioterapia torácica para el tratamiento del CPCP-EL oscila entre 40 y 50 Gy. Arriagada et al⁽³⁶⁾ revisaron los datos combinados de cuatro estudios fase II

del *French Cancer Center's Lung Group*, y demostraron que el incremento de la dosis de radioterapia desde 45 a 65 Gy no mejoraba el control local.

¿Qué tipo de fraccionamiento?

Todos los estudios de quimiorradioterapia en el CPCP-EL que han demostrado un incremento de la mediana de supervivencia superior a 20 meses han empleado radioterapia en un espacio de tiempo corto. El hiperfraccionamiento de la radioterapia, que administra la radioterapia varias veces al día, podría ser útil en el CPCP para evitar la repoblación celular tras cada dosis de radioterapia, y permitiría alcanzar mayores dosis de radioterapia, aunque su principal problema es la toxicidad tanto pulmonar (fibrosis) como esofágica. Esta modalidad de irradiación también conlleva mayores necesidades logísticas y de disposición por parte del paciente.

Turrisi et al.⁽³⁷⁾ realizaron un estudio fase III en el que se demostró un incremento en la supervivencia con la administración de radioterapia torácica precoz dos veces al día, concurrente con quimioterapia (PE). Los pacientes se randomizaban a recibir, 45 Gy en 25 fracciones en 5 semanas o 45 Gy 2 veces al día en fracciones de 1,5 Gy durante 3 semanas. El brazo de radioterapia hiperfraccionada tuvo una supervivencia a 5 años del 26%, mientras que en el brazo de tratamiento con radioterapia convencional fue del 16%. La toxicidad esofágica grado 3 fue significativamente peor (27% versus 11%), aunque no hubo diferencias en la toxicidad grado 4.

IRRADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA (ICP)

El riesgo de desarrollar metástasis cerebrales en los pacientes con CPCP es

muy elevado. Al diagnóstico el 24% de los pacientes tiene metástasis cerebrales por RMN. El 50-80% de los pacientes que sobreviven más de dos años desarrolla metástasis cerebrales. Y se trata del primer lugar de recaída como única localización metastásica en pacientes tratados previamente con respuesta completa, hasta en un 14-45% a los dos años. La supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales es corta, la mediana oscila entre 1,5 y 4,5 meses.

La ICP ha demostrado prevenir de manera eficaz el desarrollo de metástasis a nivel del sistema nervioso central (SNC) y mejorar la supervivencia de aquellos pacientes tratados previamente si se ha obtenido una respuesta completa. Un metaanálisis⁽²⁾ con datos individuales de 7 estudios, que incluyó un total de 987 pacientes entre 1977 y 1995, comparó ICP con no hacer ICP en pacientes con CPCP en remisión completa. Los resultados demostraron que ICP reducía un 16% la tasa de mortalidad, lo que correspondía a un incremento en la supervivencia a los 3 años de 15,3% en el grupo control a un 20,7% en el grupo de ICP. La ICP también mejoraba la supervivencia libre de enfermedad y disminuía el riesgo de metástasis cerebrales (de 58,6% a 33,3% a los 3 años). Meert et al.⁽³⁸⁾ recientemente han publicado una revisión sistemática de la literatura con un metaanálisis, con 12 estudios (1.547 pacientes) que randomizaban a recibir ICP o no. Mientras que el metaanálisis de Aupérin et al.⁽²⁾ incluyó sólo pacientes en respuesta completa, Meert incluyó 5 estudios con pacientes que recibían ICP sin estar en respuesta completa (se les administraba ICP al comienzo del tratamiento de la quimioterapia). Como se esperaba, ICP disminuyó la incidencia de metástasis cerebrales, sin embargo, sólo incrementó la supervivencia en pacientes que estaban en respuesta completa.

En los pacientes que se documenta una respuesta completa, se debería administrar ICP tras 2-4 meses, siempre mejor antes de 6 meses desde que se inició la quimioterapia. Se recomienda habitualmente una dosis de ICP de entre 24-30 Gy, con fracciones de 2-3 Gy. Fracciones mayores se deberían evitar por el riesgo de neurotoxicidad. El uso de irradiación dos veces al día con pequeña dosis por fracción y un intervalo entre fracciones de menos de 6 horas, teóricamente podría disminuir el riesgo de toxicidad tardía. Un estudio fase II⁽³⁹⁾ con ICP acelerada hiperfraccionada (30-36 Gy 2 veces al día 1,5 fracciones) así lo sugiere.

La neurotoxicidad depende de la dosis total, de la dosis por fracción, el momento de la quimioterapia y el tipo de quimioterapia. Actualmente, la neurotoxicidad es el principal argumento contra la ICP. La toxicidad neurológica se manifiesta por un deterioro neuropsicológico, que se objetiva en las evaluaciones cognitivas, y que puede provocar distress emocional. El deterioro comienza al mes de la irradiación y es progresivo. Se aconseja realizar una evaluación neuropsicológica adecuada antes de la ICP y en el seguimiento a los 6 meses y cada año.

CPCP EN PACIENTES ANCIANOS

La edad media de los pacientes con cáncer de pulmón está en aumento y se sitúa actualmente por encima de los 65 años, tanto en hombres como en mujeres. Se dispone de pocos datos sobre el tratamiento de pacientes ancianos con CPCP. Hasta hace poco, los pacientes ancianos eran excluidos de los ensayos clínicos, y hay pocos estudios realizados específicamente para este grupo de población. La esperanza de vida de una mujer de 70 años es de 15 años, y de 8-

10 años la de un hombre de esta misma edad. No hay acuerdo en la definición de anciano, generalmente, se considera un paciente anciano con CPCP si tiene más de 70 años⁽³⁾. Es frecuente pensar que los ancianos tienen peor pronóstico y mala tolerancia a los tratamientos respecto a pacientes más jóvenes, esto quizás no se deba tanto a la edad como a la presencia de otras comorbilidades. ¿Se le debería ofrecer a un paciente anciano con un CPCP el mismo tratamiento que a un paciente más joven? Posiblemente sí si el paciente no está debilitado. Las dosis reducidas o la monoterapia son tratamientos subóptimos incluso en pacientes añosos.

Además de las valoraciones clínicas y radiológicas habituales, los pacientes ancianos precisan del examen detallado de su estado funcional y sus comorbilidades para predecir su tolerancia a los diferentes tratamientos. Se debe evaluar el estado funcional, tanto para actividades de la vida diaria (ADL) (escala de Barthel) como para actividades instrumentales (IADL) (escala de Lawton-Brody), el estado nutricional y el cognitivo (con el mini-mental test), así como realizar otras pruebas de evaluación geriátrica, entre las que se incluiría la valoración emocional, lo que puede favorecer una visión integral del paciente anciano con cáncer.

La mayoría de los datos sobre la quimioterapia o radioterapia en este tipo de pacientes se obtienen de series retrospectivas o de pequeños estudios prospectivos. Los pacientes ancianos parecen obtener el mismo beneficio de los tratamientos para el CPCP que los pacientes más jóvenes. Sin embargo, para poder tolerar los tratamientos, los pacientes ancianos tienen que tener buen estado general, y éste debería ser el principal determinante para tomar la decisión de tratar o de cómo tratar a un anciano.

CONCLUSIONES

El CPCP es un tumor muy agresivo y que se disemina muy rápidamente. La mayoría de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico y en el curso de su enfermedad. Los síntomas que produce se deben a su crecimiento locorreccional, que suele originar obstrucción bronquial por su localización predominantemente central, y a las metástasis a distancia. Además, el CPCP se relaciona con numerosos síndromes paraneoplásicos que obligan al clínico a mantener un alto índice de sospecha. Salvo en casos muy seleccionados, la cirugía no está indicada. El tratamiento de elección es la quimioterapia basada con cisplatino y etopósido. En el caso de la enfermedad limitada, la radioterapia junto con la quimioterapia aumenta la supervivencia. Sin embargo, ni los tratamientos de mantenimiento, ni las altas dosis de quimioterapia, ni nuevos agentes antineoplásicos han logrado mejorar el pronóstico de esta enfermedad que es altamente mortal. Tal vez la lucha contra el tabaco y el avance en el conocimiento de los factores biológicos y moleculares de este tipo de neoplasias abran nuevas esperanzas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chrystal K, Cheong K, Harper P. Chemotherapy of small cell lung cancer: state of the art. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:136-40.
2. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341:476-84.
3. Pass H I, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT 3rd. *Lung Cancer. Principles and practice*. 3rd. edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005.
4. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma. *Lancet* 1999; 353:117-8.
5. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003; 21:1544-9.
6. Potti A, Willardson J, Forseen C, Kishor Ganti A, Koch M, Hebert B, et al. Predictive role of HER-2/neu overexpression and clinical features at initial presentation in patients with extensive stage small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 36:257-61.
7. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Acebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5-year's follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-72.
8. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30:23-36.
9. Pujol JL, Carestía L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83(1):8-15.
10. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin

- and irradiation irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5:601-7.
11. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiera T, Yokohama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.
 12. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2038-43.
 13. Niell HB, Herndon JE II, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 23:3752-9.
 14. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, Tsiadaki X, Stavrakakis J, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(4):463-70.
 15. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:300-8.
 16. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherg NC, Cohen, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:282-91.
 17. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:855-61.
 18. Evans WK, Feld R, Murria N, Willan A, Coy P, Osoba D, et al. Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. *Ann Intern Med* 1987; 107:451-8.
 19. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, Steinberg SM, Linnoila RI, Gazdar AF, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:2022-34.
 20. Loringan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N. Randomized phase III trial of dose dense chemotherapy supported by whole blood haematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:666-74.
 21. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, Luce S, Sotiriou C, Vermeylen P et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998;19:141-51.
 22. Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF 3rd, Johnson DH. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593—a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2114-22.
 23. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Tanguy M, Quoix E, David P, et al. A prospective randomized phase III, doubled-blind,

- placebo-controlled study of thalidomide in extended-disease (ED) SCLC patients after response to chemotherapy (CT): An intergroup study FNCLCC Cleo04-IFCT 00-01. *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl18) (abstr. 7057).
24. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-67.
 25. Eckardt J, von Pawel J, Hainsworth D, Corso S, Rinaldi D, Preston A, et al. Single agent oral topotecan (PO) versus intravenous topotecan (IV) in patients (pts) with chemosensitive small cell lung cancer (SCLC). An international phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 (abstr.2488).
 26. Masters GA, Declerck L, Blanke C, Sandler A, DeVore R, Miller K, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597. *J Clin Oncol* 2003;21:1550-5.
 27. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890-5.
 28. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-24.
 29. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11:336-44.
 30. Work E, Nielsen O, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:3030-7.
 31. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15:893-900.
 32. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiera T, Yokohama A, Yokota A, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology group study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60.
 33. Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16:2466-7.
 34. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006; 24:3823-30.
 35. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1057-63.
 36. Arriagada R, Kramar A, Le Chevalier T, De Cremoux H. Competing events determining relapse-free survival in limited small-cell lung carcinoma. The French Cancer Center's Lung Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:447-51.

37. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl Med* 1999; 340:265-71.
38. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001; 1:5.
39. Wolfson AH, Bains Y, Lu J, Etuk B, Sridhar K, Raub W, et al. Twice-daily prophylactic cranial irradiation for patients with limited disease small-cell lung cancer with complete response to chemotherapy and consolidative radiotherapy. Report of a single institutional phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:290-5.

