



## Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células pequeñas: enfermedad extensa

Luis A. Cabrera-Miranda<sup>1</sup>, Diego A. Díaz-García<sup>2</sup>, José F. Corona-Cruz<sup>1</sup>, Francisco J. Lozano-Ruiz<sup>3</sup>, Roberto Sánchez-Reyes<sup>4</sup>, Mario E. Álvarez-Bojórquez<sup>5</sup>, Mónica Blake-Cerda<sup>6</sup>, Raúl Rivera-Márquez<sup>7,8</sup>, Raúl A. López-Saucedo<sup>9</sup>, Sandra I. Pérez-Álvarez<sup>10</sup>, Laura M. Bolaño-Guerra<sup>1</sup>, Jorge A. Alatorre-Alexander<sup>11</sup>, Francisco Alexander-Meza<sup>12</sup>, Feliciano Barrón-Barrón<sup>1</sup>, Yazmín C. Blanco-Vázquez<sup>6</sup>, Saúl Campos-Gómez<sup>13</sup>, Dolores de la Mata-Moya<sup>6</sup>, Pedro Figueroa-Martínez<sup>14</sup>, Paulina E. González-Cisneros<sup>15</sup>, Marco A. Íñiguez-García<sup>11</sup>, Jesús M. Lázaro-León<sup>16</sup>, Ulises Loyola-García<sup>13</sup>, Marcelino Morales-Rivera<sup>17</sup>, Carlos Olivares-Torres<sup>18</sup>, Maritza Ramos-Ramírez<sup>1</sup>, Julia A. Sáenz-Frías<sup>19</sup>, Fernando Silva-Bravo<sup>20</sup>, Rogelio Trejo-Rosales<sup>21</sup>, Miguel Souto-del Bosque<sup>19</sup> y Óscar Arrieta<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Oncología, Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jal.; <sup>3</sup>Servicio de Radio-Oncología, Médica Sur, Ciudad de México; <sup>4</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; <sup>5</sup>Departamento de Cirugía, Centro de Alta Especialidad en Oncología San José, Hermosillo, Son.; <sup>6</sup>Servicio de Radio-Oncología, Centro Médico ABC, Ciudad de México; <sup>7</sup>Departamento de Oncología, Hospital General Regional 1, IMSS, Ciudad Obregón, Son.; <sup>8</sup>Departamento de Oncología, Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad Obregón, Son.; <sup>9</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.; <sup>10</sup>Departamento de Radio-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>11</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México; <sup>12</sup>Departamento de Oncología, Unidad de Cancerología, Guadalajara, Jal.; <sup>13</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Oncológico Estatal, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Edo. de México; <sup>14</sup>Departamento de Oncología, Clínica de Especialidades, ISSSTE, San Luis Potosí, S.L.P.; <sup>15</sup>Departamento de Oncología, Hospital Ángeles San Luis, San Luis Potosí, S.L.P.; <sup>16</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; <sup>17</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital General de Tijuana, B.C.N.; <sup>18</sup>Departamento de Cirugía, Cirujanos Torácicos de Baja California, Tijuana, B.C.N.; <sup>19</sup>Departamento de Radio-Oncología, Centro Médico del Noreste, Unidad Médica de Alta Especialidad 25, IMSS, Monterrey, N.L.; <sup>20</sup>Departamento de Oncología Médica, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Puebla, Pue.; <sup>21</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

### Resumen

**Antecedentes:** El cáncer de células pequeñas (CPCP) representa el 13-15% del total de neoplasias primarias de pulmón. Se caracteriza por su rapidez en la tasa de crecimiento y en el desarrollo de metástasis a distancia. **Objetivos:** Orientar y estandarizar el tratamiento del CPCP enfermedad extensa en México basado en evidencia clínica nacional e internacional.

**Material y métodos:** Este documento se desarrolló como una colaboración del Instituto Nacional de Cancerología y la Sociedad Mexicana de Oncología en cumplimiento con estándares internacionales. Se integró un grupo conformado por oncólogos médicos, cirujanos oncólogos, cirujanos de tórax, radio-oncólogos y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica. **Resultados:** Se consensaron, por el método Delphi y en reuniones a distancia, las recomendaciones en CPCP enfermedad extensa, producto de preguntas de trabajo. Se identificó y evaluó la evidencia científica que responde a cada una de dichas preguntas clínicas antes de incorporarla al cuerpo de la guía.

**Conclusión:** Esta guía proporciona recomendaciones clínicas para el manejo de la enfermedad extensa del CPCP y durante el proceso de toma de decisiones de los clínicos involucrados con su manejo en nuestro país para mejorar la calidad de la atención clínica para estos pacientes.

**\*Correspondencia:**

Óscar Arrieta

E-mail: ogar@unam.mx

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-09-2022

Fecha de aceptación: 12-10-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000122

Disponible en internet: 05-01-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(2):55-73

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón. Cáncer de pulmón de células pequeñas. Cáncer de pulmón metastásico. Enfermedad extensa. Guías de práctica clínica. Medicina basada en evidencia.

## **Clinical practice guideline for the management of small cell lung cancer: extensive disease**

### **Abstract**

**Background:** Small cell lung cancer (SCLC) represents 13-15% of all primary lung neoplasms and is characterized by its rapid growth rate and the rapid development of distant metastases. **Objectives:** To guide and standardize the treatment of extensive disease small cell lung cancer in Mexico based on national and international clinical evidence. **Material and methods:** This document was developed as a collaboration between the National Cancer Institute and the Mexican Society of Oncology in compliance with international standards. An interdisciplinary group was formed, including medical oncologists, oncological surgeons, thoracic surgeons, radiation oncologists, and methodologists with experience in systematic reviews of the literature and clinical practice guidelines. **Results:** A consensus was reached, both by the Delphi method and in remote meetings, of extensive disease recommendations resulting from work questions. The scientific evidence that answers each of these clinical questions was identified and critically evaluated, before being incorporated into the body of evidence of the Guide. **Conclusions:** This Clinical Practice Guide provides clinical recommendations for the management of extensive disease of SCLC to contribute to the decision-making process of the clinicians involved with its management in our country, hoping that this will contribute to improving the quality of clinical care in these patients.

**Keywords:** Lung cancer. Small cell lung cancer. Extensive disease. Metastatic lung cancer. Practice guidelines. Evidence-based medicine.

### **Medicina basada en evidencia y los objetivos de la guía**

En México, como en muchos otros países, el cáncer pulmonar (CP) representa un problema de salud pública, por lo que su atención debe ser considerada una prioridad en la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico, manejo y control, y debe estar basada en las recomendaciones internacionalmente reconocidas, mismas que se integrarán en esta guía de práctica clínica (GPC).

El Instituto Nacional de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica (IOM, por sus siglas en inglés) define las GPC como «recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en su toma de decisiones para una mejor calidad en la atención de la salud en condiciones específicas». Su objetivo es mantener disponible el conocimiento científico, sustentar los procesos de educación médica, apoyar a los tomadores de decisión en políticas públicas y a los administradores para hacer más eficiente el uso de recursos y, con ello, decidir cuáles son las tecnologías más costo-eficientes en salud<sup>1-4</sup>.

Las guías de práctica clínica requieren de una metodología sólida para su desarrollo, la cual debe integrar la mejor evidencia disponible incorporada a la más sobresaliente experiencia clínica y a los puntos de vista de los usuarios finales, entre los que se deben de

contemplar pacientes y sus cuidadores, administrativos, médicos familiares, realizadores de políticas en salud, así como cualquier organización que se desarrolle en el campo de la atención médica<sup>4-6</sup>.

La clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la que fue desarrollada por la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). En ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las revisiones sistemáticas (RS) de estudios controlados y aleatorizados (ECA) con muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por ECA con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles; hasta llegar a los estudios no analíticos como las series de casos y los reportes de casos. En el nivel inferior de la evidencia se encuentra la opinión de los expertos<sup>7</sup>.

El objetivo de esta guía de práctica clínica es orientar y estandarizar el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) en México, basado en evidencia clínica nacional e internacional.

### **Material y métodos**

#### **Grupo de desarrollo de la guía**

Se integró el grupo de desarrollo de la guía (GDG) de forma interdisciplinaria con expertos clínicos en

oncología médica, cirugía oncológica y radio-oncología, y representativo tanto geográficamente como institucionalmente. También se incluyeron expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de RS de la literatura y GPC. El grupo de trabajo, constituido por nueve especialistas, divididos en tres equipos (cirugía, radio-oncología y oncología médica) constituyó un grupo de coordinadores (GC) académicos que se reunió en múltiples ocasiones para definir el modo de trabajo, los tiempos, la distribución de las responsabilidades, los aspectos importantes en la definición de alcances generales de la GPC, la lista de preguntas clínicas estructuradas y los reactivos necesarios para construir un sondeo Delphi (que se aplicó al GDC). Posteriormente, dicho grupo analizó las respuestas para estructurar las recomendaciones finales.

### Definición de alcances

El GC llevó a cabo la definición de los alcances generales de la GPC en donde se acordaron las características de la población incluida a tratar, así como las características de la población que no se incluirá en el documento.

Los aspectos más importantes del documento de alcances se enlistan a continuación:

- Características de la población que será incluida.
- Definición de la población que no será cubierta por la GPC.
- Escenario o escenarios clínicos en los que se planea que las recomendaciones de la GPC serán implementadas.
- Diferentes tipos de aspectos clínicos que serán evaluados durante el desarrollo de la GPC, y en los cuales se contemplan pruebas diagnósticas, intervenciones médicas e intervenciones quirúrgicas, entre otros.
- Información específica para los usuarios.
- Desenlaces clínicos que serán considerados para evaluar las distintas intervenciones terapéuticas y diagnósticas.

### Preguntas clínicas estructuradas

El objetivo de esta fase se enfocó en elaborar el listado completo de preguntas clínicas que desarrollen el tema de la guía. La respuesta a estas preguntas originó recomendaciones para los usuarios de la GPC. Se aseguró que las preguntas clínicas abordaran brechas en el conocimiento y temas clínicos

relevantes de acuerdo con los miembros del GDG. Se buscó que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda de la evidencia científica. Asimismo, se solicitó a los coordinadores académicos que proporcionaran términos de búsqueda y descriptores para cada subtema; tratamiento de oncología médica, quirúrgico, profilaxis y radioterapia (RT).

Para el planteamiento de las preguntas clínicas se consideró el esquema PICO, el cual considera los siguientes componentes:

- Paciente: grupos de edad, estadio de la enfermedad, comorbilidad, etc.
- Intervención: intervención, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Comparación: alternativa a la intervención en estudio, como tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Desenlaces (*outcomes*): variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez.

### Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

La evidencia fue identificada siguiendo algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Se identificaron términos MeSH (*Medical Subject Headings*) mediante una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita, que sea reproducible. De acuerdo con la naturaleza de la pregunta clínica a responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla.

La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existían sobre el mismo tema, así como RS, metaanálisis, ECA, estudios observacionales y consensos en un periodo de publicación en los últimos 10 años.

Las bases de datos consultadas para localizar la evidencia científica relevante para nuestra GPC fueron: Medline, PubMed, Ovid, Cochrane Database of Systematic Reviews, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), CENETEC, Biblioteca Virtual de

Salud, Lilacs, Scielo, Google Scholar Medigraphic y Nieto Editores.

### Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Se emplearon herramientas validadas para evaluar la calidad de la evidencia científica considerando el tipo de documento evaluado. En el caso de las GPC se empleó la herramienta Agree II (*The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*). En el caso de las RS de la literatura se empleó la herramienta Amstar II (*assessing the methodological quality of systematic reviews*). Para el caso en el que se condujo una revisión sistemática de estudios clínicos se utilizaron las siguientes herramientas: Consort (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) lineamientos para estudios clínicos controlados, MOOSE (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*), Quadas (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales.

### Extracción de la evidencia y análisis

Las GPC requieren de la incorporación de RS para sostener las recomendaciones clínicas. Previa evaluación de estas en el GDG, se consideraron las medidas de asociación resultado de los metaanálisis reportados en estas para determinar el tamaño del efecto global, ya fuere de la razón de momios (*odds ratio*), el riesgo relativo o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (*weighted mean estimate of the effect*) de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GDG.

En los casos de las preguntas clínicas donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se realizó la RS para identificar estudios clínicos. Una vez hecha evaluada la calidad y la posibilidad de sesgo, se llevó a cabo el metaanálisis. Una vez extraídas las medidas de asociación, se determinó el grado de heterogeneidad entre los resultados de los estudios, para ello se utilizó la prueba Q de Der Simonian y Laird.

### Consenso formal de expertos

Para la realización de las GPC de tratamiento de CPCP México 2021, se seleccionó el método Delphi modificado para ser empleado como metodología de

consenso y se realizó una ronda de sondeo y una reunión presencial.

El método Delphi de consenso formal es el recomendado en el escenario de desarrollo de una GPC. Es un método sistemático, interactivo, iterativo y que se basa en la reunión de un grupo de expertos. Cada uno de ellos contesta preguntas que pueden ser ajustadas de acuerdo con las respuestas en distintas rondas posteriores. El método tiene cuatro características:

1. Anonimato de los participantes y respuesta individual para permitir una libre expresión sin sesgos.
2. Retroalimentación controlada a los participantes por parte de los investigadores entre rondas de sondeos para explorar puntos específicos no resueltos.
3. Rondas repetidas para permitir a los participantes aclarar, modificar o extender sus respuestas.
4. Modificación o adición de reactivos según las respuestas<sup>8</sup>.

Los reactivos del primer sondeo tienden a ser más generales y se vuelven más específicos en las siguientes. El número de rondas depende del tema que resolver; a más controvertido, mayor el número de rondas necesarias.

El método Delphi modificado agrega a las rondas de sondeo el realizar entrevistas a profundidad o reuniones presenciales de discusión. Estas modificaciones permiten alcanzar consensos en la toma de decisiones en el área de la salud con relativa prontitud<sup>9</sup>.

### Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GC se reunieron en diversas ocasiones para revisar la evidencia que responde a las preguntas clínicas estructuradas y de acuerdo con el nivel de evidencia poder determinar el grado de recomendación y la redacción de estas.

### Niveles de evidencia y grado de recomendación

La clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la clasificación desarrollada por la SIGN ([Tabla 1](#)). En ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las RS de ECA con un muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por los ECA con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles hasta llegar a los estudios no analíticos como series y reportes de casos, y en el nivel más inferior de evidencia la recomendación de expertos.

## Introducción

### Epidemiología

El CP representa la segunda neoplasia más frecuente en el mundo, con más de 2 millones de casos (11.4%) en 2020, y la primera causa de muerte por cáncer con 1,796.144 casos (18%)<sup>10</sup>. En México es la quinta causa más frecuente de cáncer, con 7,588 casos en 2020 y la quinta en mortalidad con 7,500 casos en ambos sexos. En hombres representó la segunda causa en mortalidad, mientras que en mujeres fue la décima en incidencia y séptima en mortalidad<sup>11</sup>.

Del total de neoplasias primarias de pulmón, el CPCP representa el 13-15%, mientras que el de células no pequeñas (CPCNP) alrededor del 85%<sup>12,13</sup>. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015 de tumores pulmonares agrupa al CPCP dentro de los tumores neuroendocrinos<sup>5</sup>, siendo la forma más agresiva del CP<sup>14</sup>.

### Definición

El CPCP se define por tamaño pequeño, núcleo escaso, nucléolo discreto o ausente, cromatina nuclear finamente granular, tasa mitótica alta y necrosis frecuente. El CPCP típico incluye solo células pequeñas, que corresponde al 90% de casos, mientras que el resto se denomina combinado, el cual se caracteriza por componentes de células grandes<sup>15-17</sup>.

Este tipo de cáncer se diferencia del CPCNP por su rapidez en la tasa de crecimiento y en el desarrollo de metástasis a distancia. A pesar de que este tipo de neoplasia tiene muy buena respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia, la mayoría de los pacientes presenta recaídas a los pocos meses de haber iniciado la terapia.

El CPCP se considera un tipo de cáncer de pulmón de origen neuroendocrino de pulmón. El sistema de clasificación de la OMS<sup>18</sup> clasifica a los tumores neuroendocrinos de origen pulmonar en:

- CPCP.
- Histologías mixtas, consistentes en tumores con componente de células pequeñas, con algunas áreas de tumores de células no pequeñas.
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CPCG).
- Tumores carcinoides, típico y atípico.

Se considera que el CPCP y el carcinoma neuroendocrino de células grandes son tumores de grado alto;

**Tabla 1.** Niveles de evidencia y grados recomendación según el método SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group*)

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
2-	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión, sesgo o causalidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, p. ej. informes de casos, series de casos
4	Opinión de expertos

++ Se aplica si se cumplen todos o la mayoría de los criterios de la lista de verificación: cuando no se cumplen los criterios, se cree que es muy poco probable que se modifiquen las conclusiones del estudio o revisión.

+ Se aplica si se cumplen algunos de los criterios de la lista de verificación: cuando los criterios no se cumplen o no se describen adecuadamente, se cree que es poco probable que se modifiquen las conclusiones del estudio o revisión.

- Se aplica si se cumplen pocos o ningún criterio de la lista de verificación: cuando los criterios no se cumplen o no se describen adecuadamente, se cree que las conclusiones del estudio o revisión probablemente se alterarán o es muy probable que se modifiquen.

Grados de recomendaciones	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo o una revisión sistemática de ECA o un conjunto de pruebas que consta principalmente de estudios clasificados como 1+ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la coherencia general de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++ o nivel de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+.

ECA: estudio controlado y aleatorizado.

Adaptada de Harbour et al., 2007<sup>7</sup>.

mientras que el tumor carcinoide típico y atípico, de grado bajo o intermedio.

En el CPCP y CPCG existen diversos marcadores tumorales sugestivos de su origen pulmonar y/o neuroendocrino, auxiliares para su diagnóstico<sup>19</sup>, entre los cuales se pueden encontrar los siguientes:

- Existe una expresión de citoqueratinas y antígenos de membrana epitelial consistentes con su origen epitelial.
- En la mayoría de los casos existe una expresión positiva del factor-1 de transcripción tiroideo, que puede ayudar a determinar su origen pulmonar.
- Aproximadamente en el 75% de los tumores existe una expresión de algún marcador neuroendocrino; sin embargo su ausencia no descarta el diagnóstico. Entre los marcadores que pueden expresar se encuentran la sinaptofisina, cromogranina, CD56, factor de crecimiento tipo 1 parecido a la insulina, enolasa neuronal específica y la molécula de adhesión de células neuronales.

### Alteraciones moleculares

El desarrollo tumoral es producto de la alteración de múltiples vías encargadas de la proliferación celular y de alteraciones en genes supresores, relacionados principalmente con la exposición persistente al tabaco u otros carcinógenos.

En el CPCP se han detectado múltiples defectos genéticos involucrados en la oncogénesis; entre los más comunes se encuentran<sup>20</sup>:

- La mutación de p53 y la pérdida de la función del gen de retinoblastoma (*RB1*), presente en la mayoría de los pacientes con CPCP (75 al 98%)<sup>21,22</sup>.
- En prácticamente todos los tumores de CPCP se observa la delección 3p(14-23) en la región que contiene al gen supresor de tumor *FHIT*.
- Otro hallazgo frecuente es la ganancia en número de copias en 7p22.3, que comprende *MAD1L1*, la cual codifica la proteína *MAD1* del punto de control del conjunto del huso mitótico.
- Amplificación de *MYC* en aproximadamente el 20%<sup>23</sup>.

En contraste con el CPCNP (donde existen múltiples alteraciones predictivas de tratamiento blanco como las alteraciones en *EGFR*, *ALK*, *ROS1* y *KRAS* entre otras), en raras ocasiones se encuentran dichas alteraciones en el CPCP, a excepción de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma con transformación neuroendocrina.

Dichas mutaciones confieren un comportamiento agresivo y aumentan la supervivencia de las células carcinogénicas<sup>16</sup>.

### Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el tabaquismo<sup>15</sup>, que se encuentra hasta en el 97% de los casos, aunque se han informado casos raros en personas que nunca han fumado<sup>7,8</sup>. La prevención del tabaquismo o su suspensión es la estrategia más efectiva para reducir el impacto de la enfermedad<sup>6</sup>. Es igual de prevalente en hombres que en mujeres; sin embargo, en la población de mayores de 70 años incrementó hasta el 44% en 2010<sup>6</sup>.

### Pronóstico

El pronóstico en el CPCP es pobre. La mediana de supervivencia sin tratamiento es de dos a cuatro meses<sup>7</sup>. Los factores de mal pronóstico en el CPCP incluyen deterioro del estado funcional, pérdida de peso, aumento de la edad, género masculino, lactato deshidrogenasa elevada y sodio bajo (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)<sup>6,7</sup>.

### Presentación

Frecuentemente son tumores de crecimiento central con involucro de adenopatías mediastinales. Se presenta típicamente en hombres, mayores de 70 años, fumadores o exfumadores, con varias comorbilidades. El inicio de síntomas es rápido, con aparición 8-12 semanas antes de la presentación. Los síntomas más frecuentes son tos, sibilancias, disnea, hemoptisis, síntomas por diseminación intratorácica a pared torácica, síndrome de vena superior, dolor, además de fatiga, anorexia, disminución de actividad física, pérdida de peso y síntomas neurológicos, entre otros<sup>7</sup>.

Aproximadamente en el 70% de los casos se presenta como una enfermedad metastásica desde el diagnóstico; los sitios de mayor afección son hígado, glándulas suprarrenales, hueso, medula ósea y el sistema nervioso central.

### Diagnóstico

La detección temprana de cáncer de pulmón con tomografía computarizada (TC) de baja dosis ha mostrado reducir la mortalidad en CPCNP en pacientes de alto riesgo (55-74 años de edad, fumador > 30 paquetes/año, menos de 15 años de abandono de tabaco), pero no se ha encontrado este beneficio en pacientes con CPCP<sup>6,9</sup>. Esto posiblemente esté relacionado con la agresividad del CPCP, lo cual se refleja tanto por la aparición de CPCP como por un cáncer de intervalo;

es decir, diagnosticado entre dos exámenes de TC y el examen de detección principalmente en etapa tardía<sup>6</sup>.

Para el diagnóstico patológico se prefiere la histología por sobre la citología. Actualmente, no hay ningún biomarcador predictivo disponible; no se recomiendan el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) ni las pruebas de carga mutacional tumoral en la práctica clínica habitual<sup>6</sup>. Los estudios de inmunohistoquímica pueden utilizarse en casos difíciles.

## Estadificación de la enfermedad

El uso del sistema de estadificación VALG (Veterans Administration Lung Cancer Chemotherapy Study Group) continúa en uso por su simplicidad y utilidad clínica. Divide la enfermedad en limitada y extensa:

- Enfermedad limitada. Se define como un tumor confinado a un hemitórax y ganglios regionales que pueden ser incluidos en un campo de RT (correspondiente a los estadios I a IIIB del TNM).
- Enfermedad extensa. Se define como un tumor que no puede ser incluido en un campo de RT, entre los que se encuentra la enfermedad metastásica a distancia, la presencia de derrame pericárdico o pleural, ganglios supraclaviculares contralaterales o afectación ganglionar contralateral.

Este sistema sirve como pronóstico y para elegir las opciones terapéuticas, ya que en la enfermedad limitada el tratamiento tiene un intento curativo, pero en la enfermedad extensa únicamente paliativo.

Aun así, se recomienda también clasificar el CPCP por medio de TNM, ya que es un método más preciso para clasificar la enfermedad (Tablas 2 y 3).

## Enfermedad extensa

### Recomendaciones clínicas

#### ¿Cuál es el estándar de tratamiento en CPCP enfermedad extensa?

#### Recomendación

Se recomienda quimioterapia basada en platinos (etopósido + carboplatino o cisplatino) en combinación con inmunoterapia anti-PD-L1 (durvalumab o atezolizumab, este último solamente en combinación con carboplatino) por cuatro ciclos, seguido de una fase de mantenimiento con durvalumab o atezolizumab, como primera línea en CPCP estadio extenso. Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A.

## Revisión de la literatura y análisis

El tratamiento de primera línea consiste en 4 a 6 ciclos de etopósido + platino (cisplatino o carboplatino). Resultados de tres metaanálisis muestran el beneficio de recibir quimioterapia basada en platino vs. no basada en platino. Sundstrøm et al., en un estudio de 436 pacientes, encontraron que la supervivencia fue significativamente mejor en pacientes que reciben etopósido y cisplatino (EP) en comparación con ciclofosfamida, etopósido y vincristina (CEV) (14 y 6% a dos años, respectivamente, y a cinco años del 5% para EP y 2% para CEV; supervivencia promedio de 10.2 vs. 7.8 meses)<sup>24</sup>.

Lara et al. diseñaron un estudio similar al ensayo clínico oriental JCOG9511, el cual comparó la combinación de cisplatino + etopósido vs. cisplatino + irinotecán, en 651 pacientes norteamericanos. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en supervivencia global (SG) (PE 9.1 meses vs. PI 9.9 meses) o supervivencia libre de progresión (SLP) (PE 5.2 vs. PI 5.6 meses), por lo cual se han preferido las combinaciones de platino + etopósido en primera línea, en población occidental<sup>25</sup>.

Un metaanálisis que incluyó cuatro estudios comparó quimioterapia basada en cisplatino o carboplatino en CPCP primera línea. No se encontró diferencia significativa en SG, SLP o tasas de respuesta global (TRO) entre ambas sales platinadas, con 9.6 vs. 9.4 meses en SG para cisplatino y carboplatino, respectivamente. Asimismo, en cuanto a SLP y TRO, fue de 5.4 meses y el 67% para cisplatino, y de 5.3 meses y el 66% para carboplatino, respectivamente. En cuanto a toxicidad, la trombocitopenia fue más común con carboplatino, mientras que náuseas, vómitos, neurotoxicidad y nefrotoxicidad fueron más frecuentes con cisplatino<sup>26</sup>.

La adición de inmunoterapia con anticuerpos anti-PD-L1, con atezolizumab o durvalumab, a la quimioterapia con platino y etopósido, ha demostrado un incremento en SG en estudios fase III como el IMpower133 y CASPIAN, con SG de 12.3 y 13 meses, respectivamente, en comparación con 10 meses de la combinación de platino + etopósido; además de una reducción de riesgo de muerte del 30% aproximadamente, en comparación con cuatro ciclos de quimioterapia con platino + etopósido (*hazard ratio* [HR]: 0.70 y HR: 0.73, respectivamente, en estudios IMpower133 y CASPIAN)<sup>26,27</sup>. En ambos estudios, con la adición de inmunoterapia, no se observó incremento significativo en los eventos adversos. En una actualización de los resultados del estudio CASPIAN presentada en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica

**Tabla 2.** Clasificación TNM

T: Tumor primario	
T0	No se puede documentar el tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor rodeado por parénquima pulmonar o pleura visceral sin evidencia de invasión más próxima al bronquio lobar (no invasión del bronquio principal)
T1a(mi)	Adenocarcinoma con invasión mínima
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm o que incluya lo siguiente: – Invasión del bronquio principal sin importar la distancia a la carina pero sin involucro de esta – Invasión de la pleura visceral – Asociado a una atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, que involucra parte o todo el pulmón
T2a	Tumor > 3 cm pero ≤ 4 cm en su diámetro mayor
T2b	Tumor > 4 cm pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos pulmonares en el mismo lóbulo o con invasión directa a las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal o tumores del <i>sulcus</i> superior), el nervio frénico, pericardio parietal
T4	Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos pulmonares en diferentes lóbulos ipsilaterales o con invasión directa a las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales y carina
Involucro de ganglios regionales	
N0	Sin involucro de ganglios regionales
N1	Afección de ganglios peribronquiales ipsilaterales o ganglios hilares ipsilaterales y intrapulmonares, incluyendo involucro por extensión directa
N2	Afección de ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Afección de ganglios mediastinales contralaterales, hilares contralaterales o supraclaviculares
Metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia presentes
M1a	Nódulos pulmonares en el pulmón contralateral; nódulos en pleura y pericardio; derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis extratorácica única
M1c	Enfermedad metastásica múltiple en uno o más órganos

**Tabla 3.** Clasificación de estadios

Estadios			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a b c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a b c	N2	M0
	T2a b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T1a b c	N3	M0
	T2a b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

(ESMO 2021), tras un seguimiento medio de 39.4 meses, el brazo de durvalumab + quimioterapia continuó demostrando una mejoría en supervivencia comparado con la quimioterapia sola (HR: 0.71) con una SG media de 12.9 vs. 10.5 meses; a 36 meses, el 17.6% de los pacientes en el grupo de durvalumab + quimioterapia continuaban vivos, comparado contra únicamente el 5.8% en el grupo de quimioterapia, la mayoría de ellos aun en tratamiento con durvalumab al momento del corte. Se trata del mayor seguimiento reportado a la fecha para cualquier estudio fase III en CPCP con enfermedad extensa (CPCP-EE) de quimioterapia + un agente anti-PD-L1<sup>28,29</sup>.

## ¿Cuál es la mejor combinación de tratamiento sistémico citotóxico (quimioterapia) en CPCP enfermedad extensa?

### Recomendación

La mejor combinación de tratamiento sistémico citotóxico en CPCP-EE es cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido, como mejor opción, con mejor evidencia disponible de esquema de quimioterapia en primera línea. Combinaciones con irinotecán como alternativa, por su menor nivel de evidencia, en población occidental. Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A.

### Análisis y revisión de la literatura

La piedra angular del tratamiento de CPCP-EE es la quimioterapia basada en platino. La mejor combinación es etopósido en combinación con cisplatino o carboplatino, por 4-6 ciclos.

Sundström et al. fueron los primeros en demostrar que la combinación EP fue superior en términos de SG, comparado con CEV, con una SG a dos años del 14 vs. 6%, respectivamente, y a cinco años del 5% para EP y el 2% para CEV, con una mediana de supervivencia global (mSG) de 10.2 vs. 7.8 meses<sup>24</sup>.

Se puede administrar carboplatino con mayor facilidad y es igual de efectivo que el cisplatino en pacientes con enfermedad extensa. El metaanálisis de COCIS no encontró diferencia significativa en SG, SLP o TRO entre ambas sales platinadas; tuvo una mSG de 9.6 vs. 9.4 mSLP 5.4 vs. 5.4 meses y TRO 67 vs. 66% para cisplatino y carboplatino, respectivamente. Estos medicamentos tienen un perfil de toxicidad diferente, el carboplatino ocasiona más toxicidad hematológica, principalmente trombocitopenia, mientras que el cisplatino condiciona más vómito, neurotoxicidad y nefrotoxicidad<sup>25</sup>.

Al menos cinco estudios aleatorizados han evaluado la combinación de irinotecán sobre etopósido en combinación con cisplatino/carboplatino.

El primer estudio fue el J9511, un ensayo clínico llevado a cabo por el Grupo Cooperativo Oncológico Japonés (JCOG), un estudio fase III que incluyó 154 pacientes, en el que se encontró que la combinación de irinotecán-cisplatino (IP) fue significativamente superior en cuanto a tasas de respuesta y en términos de SG, en comparación con EP (mSG 12.8 vs. 9.4 meses en el brazo de irinotecán y etopósido respectivamente). Este beneficio se mantuvo luego de dos años (19.5 vs. 5.2%), pero este estudio se detuvo tempranamente ante los hallazgos de

superioridad<sup>30</sup>. Posteriormente, un estudio fase III, de origen escandinavo, que incluyó 209 pacientes, comparó irinotecán 175 mg/m<sup>2</sup> D1 con etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> día 1-5, en combinación con carboplatino AUC 4 cada tres semanas. Encontró una mSG 8.5 vs. 7.1 meses en el brazo de irinotecán y cisplatino respectivamente, SG a un año 34 vs. 24% a favor del brazo de irinotecán<sup>31</sup>.

En contraste, dos estudios norteamericanos fase III fallaron al confirmar esta diferencia en SG o TRO cuando se comparó irinotecán con etopósido en combinación con cisplatino<sup>25,32</sup>. El primero de estos fue realizado por Hanna et al., en una comparación 2:1, y se evaluó irinotecán/cisplatino (n = 221) vs. EP (n = 110). No se encontraron diferencias en TRO 48 vs. 43.6%, SLP 4.1 vs. 4.6 meses o SG 9.3 vs. 10.2 meses, entre ambos tratamientos. EP presentó mayor incidencia de toxicidad hematológica neutropenia grado 3 (36.2 vs. 86.5%), anemia (4.5 vs 11.5%) y trombocitopenia (4.3 vs 19.2%), mientras que IP se asoció con mayor toxicidad gastrointestinal, vómito (12.8 vs. 3.8%) y diarrea (21.3 vs. 0%)<sup>32</sup>. Posteriormente el estudio SWOG S0124, con el mismo diseño del estudio J9511, incluyó 645 pacientes. Evaluó irinotecán 60 mg/m<sup>2</sup> D1, 8 y 15 más cisplatino 60 mg D1 cada cuatro semanas, en comparación con etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> día 1-3 + cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> D1 cada tres semanas. Este estudio no pudo confirmar los beneficios de IP observados en el estudio japonés; ambos regímenes tuvieron un perfil de eficacia comparable (TRO: 60 vs. 57%, mSLP 5.8 vs. 5.2 meses y mSG 9.9 vs. 9.1 meses en los brazos de IP y EP respectivamente), con menos toxicidad hematológica y más toxicidad gastrointestinal en el brazo de IP<sup>25</sup>.

Otro estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico, que incluyó 405 pacientes, también falló al confirmar la superioridad de irinotecán sobre etopósido en combinación con cisplatino<sup>33</sup>. Finalmente, un estudio aleatorizado de origen alemán diseñado para demostrar la superioridad de irinotecán sobre etopósido, en combinación con carboplatino, incluyó 216 pacientes, no logró mostrar la superioridad de IP sobre EP, con una mSG 6 vs. 6 meses, mSG 10.0 vs. 9.0 meses, respectivamente. De igual manera, no se lograron encontrar diferencias en tasas de respuesta<sup>34</sup>.

Estas diferencias en estudios orientales y occidentales podrían explicarse por la variabilidad racial en la distribución de polimorfismos en genes involucrados en el metabolismo y transporte de medicamentos<sup>35</sup>.

A pesar de los resultados iniciales de los tratamientos en combinación irinotecán + cisplatino, comparado con EP en estudios orientales, estos resultados no han sido confirmados en estudios occidentales, por lo que EP sigue siendo el estándar.

## ¿Cuál es la duración del tratamiento sistémico de primera línea en CPCP enfermedad extensa?

### Recomendación

Para el tratamiento sistémico de primera línea en CPCP-EE se recomiendan cuatro a seis ciclos de la combinación de quimioterapia + inmunoterapia en primera línea (más de seis ciclos de quimioterapia no han demostrado mayor beneficio), seguido de inmunoterapia de mantenimiento, hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A.

### Análisis y revisión de la literatura

El tiempo óptimo del tratamiento son 4-6 ciclos de cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido. Estrategias de mantenimiento, consolidación o agregar un tercer medicamento no han mostrado beneficio en sobrevida y sí mayor toxicidad asociada.

La mayoría de los estudios aleatorizados no ha demostrado beneficio en SG al administrar más de 4-6 ciclos de EP o quimioterapia de consolidación<sup>36,37</sup>.

El tiempo óptimo del tratamiento son 4-6 ciclos de duplete basado en platino; ciclos adicionales no han mostrado beneficio en sobrevida, ni en tasas de respuesta. Existen al menos dos metaanálisis que corroboran esta información. El primero, con más de 3,000 pacientes, falló en demostrar beneficio en SG o en SLP, al administrar tratamientos de mantenimiento o consolidación<sup>38</sup>. Posteriormente, Zhou et al. corroboraron estos hallazgos que evaluaron en un metaanálisis y revisión de la literatura, que incluyó datos de 1,806 pacientes incluidos en 14 estudios relevantes. Al comparar observación con mantenimiento, el mantenimiento no presentó efecto en mortalidad a un año ni a dos (OR: 0.88 y 0.82, respectivamente;  $p = 0.414$ ), ni tampoco en SLP (HR: 0.87;  $p = 0.432$ )<sup>39</sup>.

Recientemente, dos estudios aleatorizados fase III han encontrado mejoría en SG con la adición de atezolizumab o durvalumab al tratamiento de quimioterapia basada en platino<sup>27,28</sup>. El estudio IMPower 133 demostró beneficio en SG con la adición de atezolizumab a carboplatino + etopósido. En este estudio se comparó carboplatino + etopósido vs. el mismo régimen en combinación con atezolizumab cada tres semanas, seguido de mantenimiento con atezolizumab cada tres semanas hasta la progresión o toxicidad; se incluyeron 403 pacientes con enfermedad extensa,

naïve a tratamiento. Si bien se encontraron tasas de respuesta similares (60 vs. 64%), la SG fue superior en el grupo de inmunoterapia (12.3 vs. 10.3 meses), con una reducción significativa del riesgo de muerte del 30%, a un año del 51.7 vs. 38.2% con un perfil de toxicidad muy parecido<sup>27</sup>.

En CASPIAN, un estudio multicéntrico aleatorizado fase III, se demostró que la adición de durvalumab a etopósido platino (cisplatino o carboplatino a elección del investigador), por cuatro ciclos, seguido de mantenimiento con durvalumab cada cuatro semanas, mejoró los desenlaces en SG 13 vs. 10.3 meses, con un HR de 0.73; a los 18 meses, 34 vs. 25% de los pacientes permanecían vivos<sup>28</sup>.

Adicionalmente, en la actualización de los resultados a más de tres años, el brazo de durvalumab + quimioterapia continuó demostrando mejoría en supervivencia, comparado con la quimioterapia sola (HR: 0.71) con una SG media de 12.9 contra 10.5 meses, con una proporción de pacientes vivos tres veces mayor en el grupo de durvalumab en comparación con quimioterapia (17.6 vs. 5.8%)<sup>29</sup>. Por lo tanto, la adición de inmunoterapia con estos agentes anti-PD-L1, durante la terapia con EP y posteriormente en mantenimiento se considera un nuevo estándar de tratamiento.

Se han evaluado múltiples estrategias con el objetivo de mejorar los desenlaces en CPCP, incluida la adición de otros agentes. Sin embargo no se ha encontrado un beneficio en sobrevida, pero sí mayor toxicidad<sup>40,41</sup>.

## ¿Existe indicación para dar tratamiento con inmunoterapia únicamente de mantenimiento en pacientes con CPCP enfermedad extensa posterior a la inducción con quimioterapia?

### Recomendación

El uso de inmunoterapia solo tiene beneficio cuando se incorpora desde la fase de inducción y, posteriormente, se continúa como mantenimiento. Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A.

### Revisión de la literatura y análisis

El uso de inmunoterapia en pacientes con CPCP EE incrementa la supervivencia de los pacientes cuando es adicionada con la quimioterapia y posteriormente utilizada de mantenimiento<sup>27,28</sup>.

En el estudio Checkmate 451 se evaluó el uso de nivolumab + ipilimumab como mantenimiento en pacientes con CPCP-EE, en pacientes con enfermedad estable o respuesta posterior a la indicación con quimioterapia. Los resultados no mostraron ningún beneficio en la SG, incluidos los dos brazos de estudio (nivolumab monoterapia o nivolumab con ipilimumab)<sup>42</sup>.

Con los resultados de este estudio se prefiere adicionar la inmunoterapia (atezolizumab o durvalumab) desde la fase de inducción y no únicamente como mantenimiento.

### *¿En pacientes con CPCP enfermedad extensa, sin progresión a tratamiento de primera línea, qué opción de tratamiento subsecuente existe?*

#### **Recomendación**

Considerar el tratamiento de consolidación local a tumor primario y mediastino (RT), en pacientes que no progresan a primera línea de tratamiento sistémico en CPCP-EE. Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.

#### **Revisión de la literatura y análisis**

Una de las principales dificultades en CPCP-EE es el control intratorácico de la enfermedad. La mayoría de los pacientes responde a los tratamientos de inducción, pero las respuestas completas son raras, el 75% de los pacientes presentan enfermedad intratorácica persistente posterior a la quimioterapia, y alrededor del 90% presenta progresión intratorácica de la enfermedad en el primer año posterior al diagnóstico<sup>43</sup>. La administración de RT posterior a la quimioterapia en regiones de enfermedad residual permite un control local y ofrece beneficios en SG, mediante el control de enfermedad residual resistente a la quimioterapia<sup>44</sup>.

Jeremi et al. realizaron un estudio aleatorizado para evaluar la eficacia y toxicidad de la RT hiperfraccionada de consolidación en pacientes con CPCP-EE. Se incluyó un total de 210 pacientes que recibieron tres ciclos de EP; los pacientes que presentaron control sistémico de la enfermedad recibieron RT hiperfraccionada (54 Gy en 36 fracciones) concomitante con carboplatino/etopósido por dos ciclos, seguido de dos ciclos adicionales de EP o cuatro ciclos de EP adicionales. Se encontró que los pacientes que recibieron RT torácica de consolidación tuvieron mejoría significativa en SG,

con una media de SG de 17 vs. 11 meses. Este beneficio se mantenía a los cinco años, 9.1 vs. 3.7%, con una tendencia a un mejor control local, más no a distancia; a costa de mayor toxicidad en el grupo de RT<sup>45</sup>.

En un estudio aleatorizado fase III, de origen holandés, se evaluó la RT torácica en adición a la irradiación craneal profiláctica en pacientes con CPCP-EE, quienes respondieron a quimioterapia. En este estudio se administró RT profiláctica con o sin RT a tórax, se administraron dosis moderadas de radiación a tórax (30 Gy en 10 fracciones). El objetivo primario fue negativo, no se encontraron diferencias en SG a un año 33 vs. 28% ( $p = 0.066$ ); sin embargo, en un análisis exploratorio preplaneado se encontró mejora significativa en la SG a dos años 13 vs. 3% ( $p = 0.004$ ) y en la SLP a seis meses<sup>46</sup>.

En un análisis exploratorio se encontró que el beneficio de RT de consolidación se limita a pacientes con enfermedad residual posterior a la terapia sistémica. En pacientes con enfermedad intratorácica residual, la SG fue significativamente mayor en el grupo de RT torácica (HR: 0.81; IC 95%: 0.66-1.00;  $p = 0.044$ ). La SG a un año fue del 33% en el grupo de RT torácica y del 26% en el grupo de control. A los dos años, la tasa de SG fue del 12 vs. 3% respectivamente, con una reducción significativa en progresión intratorácica con o sin progresión en otros lugares del 43.7 vs. 81.3% en el grupo que no recibió RT intratorácica. No se encontraron diferencias en toxicidad en ninguno de los dos brazos<sup>47</sup>.

Cabe mencionar que en los estudios en donde se evaluó el tratamiento con quimioinmunoterapia no se permitía la aplicación de radiación a tórax, por lo que no existe información consistente del uso de RT en enfermedad residual en pacientes tratados con quimioinmunoterapia.

#### **Radioterapia profiláctica a cráneo en enfermedad extensa**

### *¿En qué pacientes con enfermedad extensa se recomienda utilizar irradiación craneal profiláctica?*

#### **Recomendaciones**

- La irradiación craneal profiláctica (PCI) puede omitirse en pacientes con CPCP-EE (sin evidencia de metástasis cerebrales en la resonancia magnética [RM] inicial de cráneo), que responden al tratamiento y con

posibilidad de seguimiento con vigilancia estrecha.

Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.

- En pacientes con CPCP-EE en quienes no se pueda realizar RM de cráneo o puedan llevar seguimiento se recomienda la administración de irradiación craneal profiláctica. Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación C.

## Análisis y revisión de la literatura

En pacientes con enfermedad extensa, la RT profiláctica a cráneo disminuye la incidencia de metástasis cerebrales. Un estudio aleatorizado por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) documentó el beneficio en pacientes con enfermedad extensa, quienes tuvieron respuesta a la terapia de inducción. Los pacientes con respuesta a la terapia inicial fueron asignados de forma aleatoria a PCI vs. ningún tratamiento. Los pacientes asignados al brazo de tratamiento tuvieron un incremento en la SG de 5.6 a 6.7 meses y una SG a un año de 27.1 vs. 13.3%, en el brazo de PCI vs. control, respectivamente, con una reducción en el riesgo de metástasis cerebrales (riesgo de metástasis a un año, 14.6 vs. 40.4%). Este estudio fue criticado porque no se corroboró la ausencia de metástasis cerebrales antes de la asignación aleatoria; se incluyeron múltiples regímenes de quimiorradioterapia y dosis de radiación<sup>43</sup>.

En el año 2017 se publicó un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico, de origen japonés, que incluyó 224 pacientes con CPCP-EE, con cualquier respuesta a terapia basada en platino y con RM sin evidencia de metástasis. Comparó la administración de PCI (25 Gy en 10 fracciones diarias de 2.5 Gy) y RM de seguimiento vs. RM de seguimiento (cada tres meses por un año, y luego a los 18 y 24 meses) y tratamiento oportuno al diagnóstico. Este estudio se cerró de manera temprana por futilidad, no documentó diferencias en SG, con una media de 11.6 vs. 13.6 meses en el brazo de PCI vs. observación (HR: 1.27;  $p = 0.094$ ) ni en SLP<sup>48</sup>.

Con base en estos resultados, la PCI no se considera esencial en pacientes con CPCP-EE, con respuesta a la quimioterapia inicial y confirmación mediante RM de ausencia de metástasis cerebrales, en pacientes que llevan una vigilancia estrecha periódica durante el seguimiento.

De acuerdo con estos resultados, la PCI a cráneo total puede ser omitida en pacientes con enfermedad extensa sin metástasis cerebrales en su RM inicial y

que presenten cualquier tipo de respuesta al tratamiento inicial, sin alterar la SG, siempre y cuando sean vigilados de forma estrecha con RM<sup>48</sup>.

La PCI no se recomienda en pacientes con pobre estado funcional o alteraciones neurocognitivas basales, por lo que se recomienda únicamente vigilancia estrecha con RM y tratamiento de las lesiones al ser detectadas.

## Segunda línea de tratamiento y posterior

### *En pacientes con recurrencia y/o que progresan a primera línea de tratamiento, ¿cuál es el tratamiento subsecuente?*

#### Recomendación

En pacientes con CPCP recurrente o progresión a primera línea, intentar incluir en ensayos clínicos. Considerar el estado funcional del paciente en caso de ser candidato a líneas subsecuentes de tratamiento. La mayoría de los agentes se recomiendan en monodroga. Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación A.

## Análisis y revisión de la literatura

A pesar de las altas tasas de respuesta inicial, la mayoría de los pacientes con CPCP progresan y requiere terapia de salvamento a la progresión. En CPCP, la opción de incluir a los pacientes con enfermedad progresiva a primera línea, en un ensayo clínico, persiste como una alternativa importante, debido a la modesta efectividad que presentan las diferentes opciones de segunda línea, además del deterioro funcional y orgánico con que cursa la mayoría de los pacientes en este escenario.

La enfermedad recurrente o progresiva de CPCP deberá clasificarse de acuerdo con la extensión tumoral y el estado funcional. Cuando el deterioro de los pacientes con ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) > 2 no es secundario a cáncer, son candidatos a cuidados de soporte; si el deterioro en ECOG se asocia con la actividad neoplásica, se recomienda considerar las opciones farmacológicas con o sin RT paliativa.

La extensión de la enfermedad es un factor determinante en la secuencia y opciones de tratamiento que incluir. Es decir, cuando la recurrencia o progresión se localiza en tórax y no se otorgó RT previa, se puede hacer uso de esta, concomitante o secuencialmente con quimioterapia, de acuerdo con el estado funcional.

Se debe considerar priorizar el manejo local (RT, radiocirugía, quirúrgico, etc.) en algunos sitios metásticos (de acuerdo con la severidad de presentación de la enfermedad), antes de sistémico (metástasis cerebrales, compresión medular, fractura patológica, síndrome de vena cava superior).

La calidad y la duración de la respuesta a la primera línea de tratamiento es un fuerte predictor de desenlaces en SG. Igualmente, la posibilidad de responder a agentes de segunda línea se relaciona con la recurrencia posterior a la quimioterapia de inducción. Los pacientes con respuestas duraderas mayores a tres meses son considerados sensibles a platino y tienen mayor posibilidad de responder a la reintroducción del platino. Los pacientes que no logran respuestas objetivas son considerados refractarios y los que tienen respuesta inicial, pero no duradera (usualmente menos de 90 días) se consideran resistentes al platino<sup>49</sup>.

En pacientes sensibles al platino, cuya respuesta se extiende por más de seis meses, se puede considerar la reintroducción de la terapia de primera línea; mientras que en los pacientes resistentes al platino o refractarios, la respuesta a la mayoría de los agentes es menos del 10%, el pronóstico es pobre y el beneficio de la terapia sistémica es incierto<sup>50</sup>.

En una revisión sistemática, con 1,962 pacientes, que evaluó la eficacia de segundas líneas de tratamiento, de acuerdo con la sensibilidad (912 sensibles al platino; 780 refractarios al platino) se encontró que a la recurrencia, los pacientes sensibles al platino presentan TRO 27.7 vs. 14.8% en pacientes resistentes/refractarios (OR: 2.2335; p = 0.001) a favor de enfermedad sensible a platino; los pacientes sensibles tuvieron mayor sobrevida, 7.73 vs. 5.45 meses, respectivamente<sup>49</sup>.

En pacientes sensibles al platino se han evaluado múltiples medicamentos; el único aprobado en EE.UU. es el topotecán que se asocia a TRO 20-40%, con medianas de SG entre 20-27 semanas.<sup>50</sup> En pacientes resistentes/refractarios a platino no existe una terapia estándar, se sugiere participar en ensayos clínicos o mejores cuidados de soporte<sup>51,52</sup>.

### ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento sistémico de segunda línea en pacientes con CPCP con enfermedad sensible a platino?

#### Recomendación

En pacientes con CPCP con recurrencia o progresión, mayor a seis meses de finalizar la quimioterapia con

platino, se recomienda reintroducir esquema basado en platino. Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.

#### Revisión de la literatura y análisis

A pesar de las altas tasas de respuesta de obtenidas de manera inicial, la mayoría de los pacientes con CPCP experimentará una recaída al año de tratamiento. La respuesta a la primera línea de quimioterapia basada en platino y el tiempo a la progresión son factores predictivos a la segunda línea de tratamiento<sup>53</sup>.

Un análisis sistemático de 21 estudios prospectivos que incluyó 912 pacientes con CPCP con recaída 90 días después de la primera línea de quimioterapia basada en platino demostró mayor tasa de respuesta objetiva (27.7 vs. 14.8%; p = 0.001) y mayor SG (7.7 vs. 5.4 meses; p = 0.0035) que los pacientes con enfermedad resistente o refractaria<sup>49</sup>.

De acuerdo con estos factores, el CPCP recurrente comúnmente se clasifica en tres subgrupos:

- Los pacientes con enfermedad recurrente y sensible se definen como aquellos que muestran respuesta al tratamiento inicial con recaída documentada al menos 90 días después de la última exposición al tratamiento de primera línea.
- Los pacientes con enfermedad recurrente y resistente que han presentado progresión dentro de los primeros 90 días desde la primera línea de tratamiento.
- Los pacientes con enfermedad refractaria son aquellos que no presentan respuesta o progresan durante el tratamiento de primera línea.

Recientemente, un estudio fase III, abierto, con 164 pacientes con CPCP con enfermedad recurrente y sensible demostró mayor SLP con la combinación de carboplatino y etopósido que el tratamiento con topotecán (4.7 vs. 2.7 meses; HR: 0.57; IC90%: 0.41-0.73; p = 0.0041) y mayor tasa de respuesta objetiva (49 vs. 25%; p = 0.0024) aunque sin diferencias en SG (el 40% de los pacientes en el brazo de topotecán recibió como tercera línea el tratamiento de combinación)<sup>54</sup>.

### ¿Se puede continuar el tratamiento con inmunoterapia en combinación con el esquema de segunda línea en pacientes que progresan durante el mantenimiento de inmunoterapia de primera línea?

#### Recomendación

Ante la recurrencia y/o progresión durante el mantenimiento con inmunoterapia anti-PD-L1 no se

recomienda continuar inmunoterapia, solo quimioterapia si es sensible o resistente a platino. Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.

### Análisis y revisión de la literatura

En la actualidad, no existe evidencia sólida que nos permita normar conducta en este escenario clínico. Esta recomendación se basa en opinión de expertos<sup>52</sup>.

**¿Cuál es la mejor opción de tratamiento sistémico de segunda línea, en pacientes con CPCP con enfermedad resistente o refractaria a platino (progresión durante el tratamiento de quimioterapia, o antes de completar tres meses de haber finalizado la quimioterapia con platinos)?**

#### Recomendación

En pacientes con CPCP recurrente o progresión, refractario o resistente a platino, ofrecer tratamiento con camptotecinas (topotecán e irinotecán), taxanos (paclitaxel o docetaxel), gemcitabina o lorbinecetina. Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.

### Revisión de la literatura y análisis

El tratamiento de segunda línea es una opción en pocos pacientes debido, principalmente, a la rápida progresión de la enfermedad y al estado funcional deteriorado. Cuando se utiliza, la tasa de respuesta es baja, aunque se ha observado beneficio clínico significativo; la duración de supervivencia es de pocos meses, aunque superior a solo recibir cuidados de mejor soporte médico (MSM)<sup>55</sup>.

Las tasas de respuesta en segunda línea son usualmente del 20-30% en pacientes sensibles al platino y del 15% en pacientes resistentes al platino. En el caso de refractarios al platino, los resultados son muy pobres y el beneficio clínico de terapias subsecuentes es incierto<sup>49</sup>.

El topotecán está aprobado para pacientes con CPCP que recurren y/o progresan a la primera línea de quimioterapia. En comparación con solo recibir MSM, el topotecán mostró mejoría significativa de 25.9 vs. 13.9 semanas<sup>56</sup>.

En un estudio que comparó topotecán vs. CAV (ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina) en segunda línea, con recaída después de 60 días, se asignaron aleatoriamente 211 pacientes, 104 al brazo de CAV (CTX 1 g/

$m^2$  + adriamicina 45  $mg/m^2$  + vincristina 2 mg, todos D1) y 107 a topotecán (1.5  $mg/m^2/d$  D1-3), cada tres semanas ambos esquemas. Se encontró una SG promedio en semanas de 24.7 vs. 25, respectivamente; y tasas de respuesta del 24.3% para topotecán y 18.3% para CAV, con un perfil de toxicidad más tolerable con topotecán, y con mejoría significativa en síntomas como disnea, anorexia, fatiga, disfonía e interferencia en actividades de vida diaria<sup>50</sup>.

Otro estudio comparó topotecán vía oral (2.3  $mg/m^2/d$  D1-5, cada tres semanas) vs. vía intravenosa (1.5  $mg/m^2/d$  D1-5, cada tres semanas), con un total de 309 pacientes. En este estudio no hubo diferencia significativa en SG, tasas de respuesta, tiempo a la progresión o duración de respuesta, por lo que la administración vía oral es una opción para algunos pacientes<sup>57</sup>.

Otras opciones de citotóxicos que se han estudiado incluyen paclitaxel, gemcitabina y vinorelbina con TRO entre 11 y 29%, y mSG entre 3.5 y 7 meses. La lorbinecetina, un inhibidor selectivo de la transcripción oncogénica, en un estudio fase II demostró TRO del 35.2%, medias de SLP de 3.5 meses y media de SG de nueve meses<sup>58-62</sup>.

**¿Se puede utilizar inmunoterapia anti-PD1 en CPCP como tratamiento subsecuente?**

#### Recomendación

La inmunoterapia con anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab) tiene eficacia limitada en pacientes con CPCP platino refractario o resistente, por lo que no se recomienda. Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación B.

### Revisión de la literatura y análisis

La eficacia de anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) se ha evaluado en estudios pequeños fase I/II como monoterapia en tercera línea.

El Checkmate 032, un estudio fase I/II de un brazo, evaluó en 109 pacientes con CPCP enfermedad avanzada, pretratados con una o más líneas basadas en platinos, el uso de nivolumab como monoterapia. En estos pacientes se administró una dosis de 3 mg/kg cada dos semanas hasta la progresión o toxicidad. Después de una media de 28 meses de tratamiento, se lograron tasas de respuesta del 11.9%, con media de duración de respuesta de 17.9 meses. A los seis meses, el 17.2% de los pacientes permanecían libres de progresión, con una SG a 18 meses del 20%<sup>63,64</sup>.

El pembrolizumab ha sido evaluado en un estudio fase Ib y en un estudio fase II. En el KEYNOTE-028, un estudio fase 1b, multicohorte, abierto, 24 pacientes con CPCP-EE PD-L1 positivo (> 1%), pretratados con dos o más líneas de tratamiento, recibieron pembrolizumab 10 mg/kg cada dos semanas durante dos años o hasta la progresión. Se encontraron tasas de respuesta objetivas del 33% (IC95%: 16-55%), incluidas tasas de respuesta completa del 4.2% y respuestas parciales en un 29.2%; el tiempo medio de respuesta fue de dos meses, con una media de duración de respuesta de 19.4 meses. La media de SLP fue 1.9 meses y a 12 meses el 23.8% seguía libre de progresión. En general, la media de SG fue de 9.7 meses, y a un año la SG fue del 37.7%<sup>65</sup>.

El segundo estudio, llevado a cabo por Marabelle et al., fue el KEYNOTE 158, un ensayo fase II, multicohorte, no aleatorizado, en pacientes con tumores sólidos avanzados (anal, biliar, cervical, endometrial, mesotelioma, neuroendocrino, salival, CPCNP, tiroides y vulva). Fueron tratados con pembrolizumab 200 mg cada tres semanas por 35 ciclos. De los pacientes evaluados, 76 fueron CPCP que fallaron a la terapia estándar, en los cuales se obtuvieron TRO del 18.4%<sup>66</sup>. Sin embargo, a pesar de la administración de ambos medicamentos, no lograron alcanzar beneficios en SG en estudios fase III, por lo que sus fabricantes retiraron la indicación de ambos anti-PD1<sup>67,68</sup>.

El estudio Checkmate 331 comparó nivolumab con topotecán en segunda línea en pacientes EC IV con ECOG 0-1, sin lograr demostrar beneficio en SG, SLP o TRO con immunoterapia, en comparación con quimioterapia.<sup>67</sup> De igual manera, en un estudio fase II, los resultados con atezolizumab fueron muy desalentadores: TRO 2.3%, mSLP 1.4 meses<sup>69,70</sup>.

### ¿Se puede recomendar tres o más líneas de tratamiento sistémico en CPCP?

#### Recomendación

Considerar tercera línea y/o posteriores, si el paciente tiene ECOG 0-2, con quimioterapia con monodroga (o immunoterapia anti-PD1 si no ha recibido immunoterapia anti-PD-L1). Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación B.

#### Revisión de la literatura y análisis

Rara vez se usa el tratamiento de tercera línea; sin embargo, si el paciente mantiene un estado funcional adecuado y desea recibir tratamiento sistémico, puede

ser candidato a incluirse en estudios clínicos y recibir otro esquema de quimioterapia en caso de no haberlo recibido previamente.

En general, los tratamientos de líneas subsecuentes son menos efectivos, pero podría haber algún beneficio en la paliación de síntomas<sup>56</sup>. Las opciones de tratamiento sistémico dependen de las líneas previas que haya recibido el paciente e incluyen paclitaxel, docetaxel, irinotecán, temozolomida, etopósido, vinorelbina, gemcitabina, esquema CAV.

Para estos pacientes, tanto en segunda línea como en líneas subsecuentes, se recomienda la participación en ensayos clínicos o cuidados de MSM<sup>58,60,61,71</sup>.

Aunque el nivolumab y el pembrolizumab tienen estudios fase II con resultados alentadores, en los estudios fase III no demostraron un beneficio. Su indicación para el tratamiento de pacientes con progresión actualmente ha sido retirada por algunas agencias reguladoras, por lo cual ya no son recomendados.

### ¿El paciente con CPCP requiere valoración por cuidados de soporte?

#### Recomendación

Se recomienda valoración y tratamiento de soporte y/o cuidados paliativos al momento del diagnóstico de CPCP-EE, o al momento de recurrencia y/o progresión en enfermedad limitada. En caso de enfermedad limitada al diagnóstico, individualizar cada caso. Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación B.

#### Revisión de la literatura y análisis

Los cuidados paliativos son cruciales en el manejo integral del paciente con cáncer porque se pueden lograr mejores desenlaces en términos de calidad de vida, menor intensidad de síntomas asociados a la enfermedad de base, menor uso de tratamiento médico agresivo al final de la vida e incluso SG más prolongada.

Un estudio en pacientes con CPCNP avanzado demostró que la instauración temprana de los cuidados paliativos al diagnóstico no solo mejoraba significativamente la calidad de vida y la frecuencia de síntomas depresivos, sino también la SG<sup>72</sup>.

Otro estudio de cohorte del grupo de los Veteranos en EE.UU. que incluyó 23,154 pacientes con CP avanzado (de los cuales el 18% tenía diagnóstico de CPCP), demostró que la instauración temprana de cuidados paliativos (entre 31 a 365 días después del diagnóstico) se asoció con beneficio significativo en SG (HR

ajustado: 0.47; IC95%: 0.45-0.49) y menor riesgo de muerte en hospitalización o en una unidad de cuidados intensivos (OR ajustado: 0.57; IC95%: 0.52-0.64)<sup>73</sup>.

Múltiples asociaciones internacionales como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la ESMO han realizado recomendaciones en las que abogan por la implementación temprana de los cuidados paliativos en cualquier paciente con diagnóstico de cáncer avanzado<sup>74,75</sup>.

Los cuidados paliativos deben ser considerados un enfoque terapéutico complementario a los tratamientos modificadores de la historia natural de la enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, incluidos los pacientes con diagnóstico de CPCP.

### **Control de la enfermedad sistémica con radioterapia**

#### **¿Cuál es el tratamiento en pacientes con metástasis cerebrales de CPCP?**

##### **Recomendaciones**

- El tratamiento estándar en pacientes con CPCP y metástasis cerebrales es RT a cráneo total (dosis 30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en 5 fracciones). Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.
- Se puede considerar el tratamiento con radiocirugía estereotáctica (SRS) con o sin radioterapia de todo el cerebro (WBRT), en especial en pacientes oligometastásicos. Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.

##### **Análisis y revisión de la literatura**

Aproximadamente 10% de los pacientes tendrá metástasis en sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico y hasta 50% tendrá progresión en cerebro en el curso de su enfermedad<sup>76</sup>.

El uso de PCI se justifica por la frecuencia de metástasis cerebrales y por la disminución en la incidencia de recaídas en SNC y prolongar la SG<sup>43,77</sup>. El tratamiento estándar en pacientes con CPCP y metástasis cerebrales es RT a cráneo total (dosis 30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en 5 fracciones).

Históricamente se ha excluido a los pacientes con CPCP de los ensayos clínicos de SRS como tratamiento único, por lo que la RT a cráneo total se considera el estándar de tratamiento en este tipo de entidad patológica<sup>78</sup>.

Recientemente, ha aumentado el interés por explorar la SRS como tratamiento único derivado de la disponibilidad de RM de cráneo, immunoterapia. La mejor supervivencia (SV) que se alcanza y que requiere mantener el cuidado cognitivo y calidad de vida que se afectan con mayor probabilidad con RT a cráneo total<sup>27</sup>.

Una serie de 44 pacientes que analizó los resultados de pacientes tratados con SRS mostró una SV media de 13 meses<sup>79</sup>. En una revisión sistemática se compararon los resultados de pacientes tratados con SRS vs. WBRT: los pacientes tratados con SRS tuvieron mejor SV en el análisis multivariante, lo cual sugirió que esta opción terapéutica se debe valorar en pacientes bien seleccionados.

Con base en estudios alentadores, se puede considerar el tratamiento con SRS sin WBRT en especial en pacientes con metástasis única en los que la SV media alcanza más de 11 meses, en comparación con SV media de ocho meses para los pacientes con 2-10 lesiones y SV media de 5.5 meses para quienes tienen más de 11 lesiones<sup>80</sup>.

#### **¿Qué terapias se recomiendan en pacientes con metástasis óseas y en pacientes que presentan oligoprogresión?**

##### **Recomendaciones**

- En metástasis óseas, los esquemas más utilizados de RT paliativa incluyen 30 Gy en 10 fracciones, 20 Gy en cinco fracciones u ocho Gy en 1 fracción. Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.
- En pacientes seleccionados (oligometastásicos) se pueden considerar esquemas de SBRT (*stereotactic body radiation therapy*) como opción de tratamiento. Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B.

##### **Análisis y revisión de la literatura**

El CPCP es una forma agresiva de cáncer de pulmón. La valoración multidisciplinaria es indispensable para tener mejores resultados, poder paliar síntomas y mejorar el control local y la calidad de vida<sup>81</sup>. Aproximadamente el 30-40% de los pacientes desarrollará metástasis óseas en el curso de su enfermedad<sup>82</sup>.

Los esquemas de RT paliativa más utilizados incluyen 30 Gy en 10 fracciones, 20 Gy en cinco fracciones u 8 Gy en una fracción<sup>83</sup>. En caso de lesiones cercanas a órganos de riesgo o de reirradiación se puede optar por técnicas como radioterapia por intensidad modulada (IMRT), arcoterapia volumétrica de intensidad

modulada (VMAT) o SBRT para disminuir el riesgo de complicaciones, siempre evaluando la relación costo-beneficio.

### ¿Cuál es el tratamiento recomendado en pacientes con metástasis adrenales?

#### Recomendación

En metástasis adrenales, la SBRT o hipofraccionamientos moderados son altamente eficaces en el control local. Se recomienda dosis biológicamente efectiva (BED) mayor de 85.5 Gy. Los esquemas de tratamiento son variados (45Gy en 15 sesiones, 30 Gy en 10 sesiones, 20 Gy en 5 sesiones). Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación C.

#### Análisis y revisión de la literatura

Las glándulas adrenales son de los órganos más involucrados en el escenario metastásico en cáncer de pulmón. Causan dolor, insuficiencia adrenal y/o efecto de masa. La RT ofrece control local sintomático. La SBRT es altamente eficaz en control local con toxicidad aceptable. Se recomienda una BED mayor a 85.5 Gy, de acuerdo con un estudio de 30 pacientes con CP y que alcanzó un control local a dos años del 100%. Otras técnicas alternativas se pueden discutir y los esquemas de tratamiento son variados (45 Gy en 15 sesiones, 30 Gy en 10 sesiones, 20 Gy en 5 sesiones, entre otros)<sup>84</sup>.

### ¿Cuál es la conducta en pacientes con oligometástasis?

#### Recomendación

Los pacientes con lesiones oligometastásicas deben discutirse en sesiones multidisciplinarias para determinar el beneficio clínico del tratamiento local con SBRT de las oligometástasis. Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.

#### Análisis y revisión de la literatura

Existe controversia acerca del escenario oligometástásico en CPCP por su temprana diseminación. Sin embargo, la evidencia de la diferencia pronóstica en oligometástasis vs. polimetástasis en enfermedad extensa. La diferencia en SV media en pacientes con menos de cinco lesiones vs. más de cinco lesiones fue de 16 vs. 6.9 meses ( $p < 0.001$ ) respectivamente.

El estudio sugiere que como esta enfermedad tiende a recurrir localmente, estaría justificado el control local en escenarios de oligometástasis<sup>85</sup>. Se puede valorar el tratamiento local con SBRT a lesiones metastásicas siempre y cuando el paciente sea valorado de manera multidisciplinaria y se considere que el tratamiento generará un beneficio clínico tangible.

#### Conclusiones

Las GPC en nuestro país contribuyen a unificar criterios de manejo y actualizar a los clínicos interesados. El CPCP representa el 13-15% de los casos de cáncer de pulmón, el cual es la primera causa de muerte por cáncer. Estas guías contienen recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento, y consideran los aspectos quirúrgicos, de oncología médica, RT y manejo de metástasis. Su difusión es fundamental para proporcionar a los pacientes el mejor resultado posible.

#### Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

#### Bibliografía

1. Hayward RS. Clinical practice guidelines on trial. CMAJ. 1997; 156(12):1725-7.
2. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: From development to use. Washington, DC: The National Academies Press; 1992.
4. National Institute for Health and Care Excellence. The guidelines manual: Process and methods. Londres: NICE; 2012.
5. National Institutes of Health. Retirement of the National Institutes of Health Consensus Development Program [Internet]. National Institutes of Health. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/>

6. Guidelines International Network. Welcome to Guidelines International Network [Internet]. Guidelines International Network. Disponible en: <https://www.g-i-n.net/>
7. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334-6.
8. Kezar A, Maxey D. The Delphi technique: an untapped approach of participatory research. *Int J Soc Res Methodol*. 2016;19(2):143-60.
9. Zartha Sossa JW, Halal W, Hernandez Zarza R. Delphi method: analysis of rounds, stakeholder and statistical indicators. *Foresight*. 2019;21(5):525-44.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
11. World Health Organization. Estimated number of incident cases and deaths Mexico, both sexes, all ages. Globocan 2020 [Internet]. World Health Organization [consultado: mayo 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
12. Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation therapy for small cell lung cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2020;10:158-73.
13. Basumallil N, Agarwal M. Small cell lung cancer [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [consultado: mayo 2021]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/#\\_article-24494\\_s8](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/#_article-24494_s8)
14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-60.
15. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzone A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(7):839-53.
16. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378:1741-55.
17. Varghese AM, Zakowski MF, Yu HA, Won HH, Riley GJ, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol*. 2014;9:892-6.
18. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumors. En: Travis WD, Brambilla E, Müller Hermerlin HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004.
19. Guiney DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from bronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(4):406-14.
20. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol*. 2001;28(2 Suppl 4):3-13.
21. Miller CW, Simon K, Aslo A, Kok K, Yokota J, Buys CH, et al. p53 mutations in human lung tumors. *Cancer Res*. 1992;52(7):1695-8.
22. Helin K, Holm K, Niebuh A, Eiberg H, Tommerup N, Hougaard S, et al. Loss of the retinoblastoma protein-related p130 protein in small cell lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(13):6933-8.
23. Ishiyama J. Isolation of cyclic 3',5'-pyrimidine mononucleotides from bacterial culture fluids. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975;65(1):286-92.
24. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø 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 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4665-72.
25. Lara PN, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2530-5.
26. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1692-8.
27. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-9.
28. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPION): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-39.
29. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Staszenko G, et al. LBA61 - Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. *Ann Oncol*. 2021;32 (suppl 5):S1283-S1346.
30. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugjura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus Cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
31. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4261-7.
32. Hanna N, Bunn Jr PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, 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(13):2038-43.
33. Zatlowka P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1810-16.
34. Schmittel A, Sebastian M, von Weikersthal LF, Martus P, Gauher TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1798-804.
35. Donnelly JG. Pharmacogenetics in cancer chemotherapy: balancing toxicity and response. *Ther Drug Monit*. 2004;26(2):231-5.
36. Veslemes M, Polyzos A, Latsi P, Dimitroulis J, Stamatiadis D, Dardoufas C, et al. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. *J Chemother*. 1998;10(2):136-40.
37. Sallam M, Wong H, Erciu C. Treatment beyond four cycles of first line Platinum and Etoposide chemotherapy in real-life patients with stage IV Small Cell Lung Cancer: a retrospective study of the Merseyside and Cheshire Cancer network. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):195.
38. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2010;70(2):119-28.
39. Zhou H, Zeng C, Wei Y, Zhou J, Yao W. Duration of chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e73805.
40. Jalal SI, Lavin P, Lo G, Lebel F, Einhorn L. Carboplatin and etoposide with or without paclitaxel in untreated extensive-stage small-cell lung cancer: A multicenter, adaptive, randomized phase III study (MATISSE). *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2619-23.
41. Niell HB, Herndon JE, 2<sup>nd</sup>, 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(16):3752-9.
42. Owonikoko TK, Park K, Govindan R, Ready N, Reck M, Peters S, et al. Nivolumab and ipilimumab as maintenance therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1349-59.
43. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:664-72.
44. Yee D, Butts C, Reiman A, Joy A, Smylie M, Fenton D, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2012;102(2):234-8.
45. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagoovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2092.
46. Slotman B, van Tinteren H, Praag JO, Kneijns JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:36-42.
47. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijns JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2015;385:1292-3.
48. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):663-71.
49. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, Bhimani C, Curran WJ, Khuri FR, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(5):866-72.
50. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chryssong 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.
51. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):vi99-vi105.
52. NCCN Guidelines Version 2.2021. Small Cell Lung Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network [consultado: 13 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf)
53. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Bounber Y, et al. NCCN guidelines insights: small cell lung cancer, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(10):1171-82.
54. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1224-33.

55. Sundström S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Aamdal S, Norwegian Lung Cancer Study Group. Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen). *Lung Cancer*. 2005;48(2):251-61.
56. O'Brien ME, Culeanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cucevià B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):5441-47.
57. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzone A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2086-92.
58. Smith EF, Fokkema E, Biesma B, Groen HJ, Snoek W, Postmus PE. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(2):347-51.
59. Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, van Pottelsbergh C, van Glabbeke M, Noseda MA, Ardizzone A, et al. Phase II study of vinorelbine (navelbine) in previously treated SCLC. EORTC lung cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1993;29A(12):1720-2.
60. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Takada M, Kimura I, Fujii M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Study Group. *Oncology*. 1996;53(2):169-72.
61. 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(8):1550-5.
62. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second line treatment for patients with Small cell lung cancer: a single-arm, open label phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(5):645-54.
63. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (Checkmate 032): a multicentre, open-label phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883-95.
64. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, Zugazagoitia J, Hann CL, de Braud F, et al. Nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer: results from the CheckMate 032 randomized cohort. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):426-35.
65. Ott PA, Elez E, Hiret S, Kim D-W, Morosky A, Saraf S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3823-9.
66. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353-65.
67. Merck. Merck provides update on KEYTRUDA® (pembrolizumab) indication in metastatic small cell lung cancer in the US [Internet]. Merck; 2021 [consultado: 19 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-keytruda-pembrolizumab-indication-in-metastatic-small-cell-lung-cancer-in-the-us>
68. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb statement on Opdivo (nivolumab) small cell lung cancer U.S. indication [Internet]. Bristol Myers Squibb; 2020 [consultado: 19 marzo 2021]. Disponible en: <https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Statement-on-Opdivo-nivolumab-Small-Cell-Lung-Cancer-US-Indication/default.aspx>
69. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, Gettinger S, Peters S, Horn L, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol*. 2021;32(5):631-41.
70. Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Uwer L, Hureaux J, et al. A randomized non- comparative phase II study of anti-programmed cell death-ligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14(5):903-13.
71. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, Sima CS, Fiore JJ, Sumner DK, et al. Phase II trial of temozolamide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res*. 2012;18(4):1138-45.
72. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-42.
73. Sullivan DR, Chan B, Lapidus JA, Ganzini L, Hansen L, Carney PA, et al. Association of early palliative care use with survival and place of death among patients with advanced lung cancer receiving care in the Veterans Health Administration. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1702-09.
74. Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalal S, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(10):1284-309.
75. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):880-7.
76. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:183-90.
77. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux 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(7):476-84.
78. Lukas RV, Gondi V, Kamson DO, Kumthekar P, Salgia R. State-of-the-art considerations in small cell lung cancer brain metastases. *Oncotarget*. 2017;8(41):71223-33.
79. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, Nirajani A, Lundsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):e21-7.
80. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, et al. Evaluation of first-line radiosurgery vs whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer brain metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1028-37.
81. Putora PM, Früh M, Kern L. The place of radiotherapy in the palliative management of NSCLC. *Breathe*. 2011;8:134-43.
82. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(3):101-14.
83. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965-76.
84. Zhao X, Zhu X, Fei J, Ren H, Cao Y, Ju X, et al. Short-term outcomes and clinical efficacy of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in treatment of adrenal gland metastases from lung cancer. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):205.
85. Shirasawa M, Fukui T, Kusuvara S, Harada S, Nishinarita N, Hiyoshi Y, et al. Prognostic differences between oligometastatic and polymetastatic extensive disease-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214599.