

# Radioterapia en etapas precoces del cáncer de pulmón

Daniela Gonsalves<sup>1,2,3</sup>, Abrahams Ocanto<sup>1,2</sup>, Margarita Martín<sup>4</sup>, Felipe Couñago<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario San Francisco de Asís, GenesisCare. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vithas La Milagrosa. GenesisCare. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Arturo Soria, GenesisCare. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>5</sup>Jefe Nacional de Investigación. GenesisCare. Madrid

## Resumen

El cáncer de pulmón representa uno de los tumores más diagnosticados en el mundo y con una alta mortalidad a pesar de los avances de los últimos años, siendo la histología no célula pequeña la más diagnosticada. La radioterapia es una herramienta vital en el tratamiento de este tipo de tumores en etapas precoces, ya sea exclusiva, en combinación con quimioterapia y en algunos casos tras cirugía.

### Palabras clave:

Radioterapia. Cáncer de pulmón. SBRT. Estadio temprano.

En esta revisión narrativa se destaca la importancia de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces, destacando los avances tecnológicos y como impacta en la individualización del tratamiento, así como las perspectivas futuras y distintas estrategias en el manejo de esta patología.

## Abstract

Lung cancer represents one of the most diagnosed tumors in the world and with a high mortality rate in spite of the advances made in recent years, with non-small cell histology being the most commonly diagnosed. Radiotherapy is a vital tool in the treatment of this type of tumors in early stages, either exclusively, in combination with chemotherapy and in some cases after surgery.

### Keywords:

Radiotherapy. Lung cancer. SBRT. Early stage.

This narrative review highlights the importance of radiotherapy in the treatment of early stage lung cancer, highlighting the technological advances and how it impacts on the individualization of treatment, as well as future perspectives and different strategies in the management of this pathology.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Gonsalves D, Ocanto A, Martín M, Couñago F. Radioterapia en etapas precoces del cáncer de pulmón. Rev Cáncer 2023;37(3):133-147

DOI: 10.20960/revcancer.00039

### Correspondencia:

Felipe Couñago. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario San Francisco de Asís, GenesisCare. C/ de Joaquín Costa, 28. 28002 Madrid  
e-mail: felipe.counago@genesiscare.es

## RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA CORPORAL EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) la define la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) como una técnica de radioterapia externa precisa que administra dosis elevadas de radiación altamente conformada a un target extracraneal. Dicha técnica normalmente se prescribe entre 1-5 sesiones con una dosis bioequivalente (BED) > 100 Gy. Comparando con técnicas convencionales de radioterapia, la SBRT debe incluir un sistema de inmovilización, correcta delineación a través de múltiples técnicas de imagen de los órganos de riesgo y el *target* a tratar, técnicas especializadas de administración de radioterapia como IMRT, VMAT, *pencil beam*... que permitan una cobertura con alta conformación de dosis y caída abrupta en los órganos de riesgo, sistemas de control de movimientos (*tracking, gating*) y estrictos procedimientos de control de calidad para su administración (1).

La SBRT pulmonar en estadio iniciales actualmente se considera el tratamiento estándar en pacientes con estadio I no operables y una opción a valorar en comité multidisciplinar para pacientes operables. El impacto de la administración de esta técnica a nivel de supervivencia global comparada con la observación está demostrado en el estudio de Amin et al (HR: 0,56,  $p < 0,001$ ) aumentado su magnitud cuando tomamos en cuenta edad del paciente, estadiaje y comorbilidades (2).

## PACIENTES NO OPERABLES

Aproximadamente el 25 % de los pacientes son considerados inoperables debido a su edad avanzada o comorbilidades (3,4). Los primeros estudios randomizados publicados, como RTOG 0236 y RTOG 0915, demostraron a los 5 años de seguimiento que la SBRT proporciona un control local superior al 89 % y una supervivencia global del 78 %. Estos resultados respaldan la eficacia de la SBRT como opción de tratamiento para pacientes inoperables (3,4).

En un estudio reciente, LUSTRE, se comparó el hipofraccionamiento (60 Gy en 15 sesiones) con SBRT (48 Gy en 4 sesiones) en pacientes con estadio I inoperable. Los resultados mostraron que la SBRT es una opción fiable en comparación con el hipofraccionamiento, con un control local a los 3 años del 88 % vs. 81 %, ( $p = 0,15$ ). Otro estudio similar: CHISEL comparó la SBRT con un esquema de tratamiento de radioterapia convencional en 3D (66 Gy en 30 sesiones; 50 Gy en 20 sesiones). En este caso, la SBRT demostró aumentar el control local a los 2 años (89 % vs. 65 %) y la supervivencia global a los 5 años (77 % vs. 59 %), con una toxicidad similar (5,6).

## PACIENTES OPERABLES

Los estudios randomizados que comparan cirugía y SBRT presentan importantes limitaciones, como los sesgos de selección de pacientes en cada grupo y un reclutamiento insuficiente. Actualmente, tres estudios fase III en cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNPC), el ensayo STARS, ROSEL y ACOSOG Z4099 finalizaron prematuramente debido a un pobre reclutamiento.

Chang y cols. realizaron un análisis de los estudios STARS y ROSEL, publicado en 2015. Ambos ensayos tenían un diseño similar, comparando SBRT con cirugía en pacientes con tumores T1-T2a. Aunque con una muestra pequeña de 58 pacientes y un seguimiento de 3 años, se observó una supervivencia global (SG) del 95 % vs. 79 % ( $p = 0,0037$ ) a favor de la SBRT, lo que sugiere que la SBRT es una opción favorable. Posteriormente, se modificó el protocolo de ensayo STARS, se incluyeron más pacientes y se hizo una comparación con cirugía mínimamente invasiva. En este estudio, la SBRT demostró no ser inferior a la cirugía mínimamente invasiva en términos de SG.

Entre 2014 y 2018, se llevaron a cabo varios metaanálisis, como los de Zheng y cols. y Chen y cols., que intentaron comparar la SBRT con la cirugía en sus diferentes modalidades (resección lobar o segmentaria), y obtuvieron resultados similares, donde la SBRT demostró ser una técnica no inferior a la cirugía. Curiosamente, en un metaanálisis publicado en 2018, se comparó la mortalidad hasta los 90 días entre la cirugía y la SBRT, y se encontró una tasa de mortalidad del 4,23 % vs. 2,82 %, respectivamente (7-10).

## FRACCIONAMIENTO

La selección del fraccionamiento en esta técnica dependerá de la localización del tumor y su cercanía a órganos de riesgo.

Los tumores están clasificados como *ultracentral*, *central* y *periférico* dependiendo de su localización de la pared torácica:

- *Tumores ultracentrales*: son tumores que se encuentran dentro o están tocando la zona de una expansión de 1 cm del árbol bronquial, o la lesión contacta o invade inmediatamente uno de los órganos de riesgo como el mediastino, la tráquea, el bronquio o el esófago.
- *Tumores centrales*: son tumores que se encuentran dentro o están en contacto con otras estructuras tras una expansión uniforme de 2 cm alrededor del árbol bronquial proximal o inmediatamente adyacente a la pleura que cubre el mediastino o el pericardio.
- *Tumores periféricos*: tumores localizados fuera de la expansión de 2 cm del árbol bronquial.

El esquema de fraccionamiento, ya sea diario o interdiario, es inconsistente en los protocolos actuales publicados en los ensayos clínicos. Se considera que la alternancia en la administración del tratamiento puede promover la reoxigenación tumoral y mejorar la radiosensibilidad. Sin embargo, se necesitan futuros estudios para evaluar el impacto en la toxicidad bronquial y la neumonitis (11,12).

## TUMOR PERIFÉRICO

En tumores de localización periférica existen múltiples opciones de fraccionamiento. Según el consenso publicado por la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) en 2022, se hacen recomendaciones específicas basadas en la aproximación del tumor a la pared torácica. En el caso de tumores periféricos se recomienda un fraccionamiento de 48 Gy en 4 sesiones, lo cual ha demostrado obtener controles locales a los 3 años de más del 85,4 % (11).

Varios estudios prospectivos respaldan estas recomendaciones. El estudio RTOG 0236, RTOG 0618 y RTOG 0915 han evaluado diferentes fraccionamientos, como 48 Gy en 4 sesiones, 34 Gy en sesión única, y 54 Gy en 3 sesiones. Estos estudios han reportado controles locales superiores al 89 % a más de 3 años de seguimiento, con baja toxicidad (3,4,13).

## TUMOR CENTRAL Y ULTRACENTRAL

La cercanía de los tumores centrales y ultracentrales a los órganos de riesgo plantea un desafío en términos de toxicidad. El estudio RTOG 0813 fue uno de los primeros en abordar este interrogante a través de un ensayo de escalada de dosis. El objetivo principal del estudio era limitar la toxicidad grado  $> 3$  al año a menos del 20 %. Se encontró que la dosis más alta permitida, 12 Gy en 5 sesiones, fue tolerada en términos de toxicidad definida por los criterios de evaluación. Sin embargo, después de 1 año, se produjeron muertes relacionadas con hemorragia y ulceración en pacientes tratados con dosis de 11,5 y 12 Gy. El estudio no tuvo suficiente poder estadístico para evaluar el control local (14).

Debido a estos hallazgos, se consideró una dosis de 50 Gy en 5 sesiones para tumores centrales. En el caso de tumores ultracentrales, el estudio HILUS fase II utilizó un fraccionamiento de 48 Gy en 8 sesiones, pero se observó una mayor toxicidad en lesiones próximas al bronquio principal, con tasas de toxicidad grado 3 de 28 % y grado 4 de 19 % (15).

Según las recomendaciones de la SEOR, el fraccionamiento en tumores centrales y ultracentrales debe ser ajustado para minimizar la toxicidad en los órganos de riesgo. Se sugiere considerar esquemas de fraccionamiento de 10-12 Gy en 5 sesiones o 7,5 Gy en 8 sesiones, adaptados a cada caso específico (11). Es importante destacar que aún se esperan resultados de estudios en curso, como el estudio MAGELLAN, que tiene como objetivo determinar la dosis máxima tolerada en pacientes tratados con SBRT guiada por resonancia magnética (16).

## SBRT EN SESIÓN ÚNICA

La adopción de la SBRT en una sola sesión ha sido impulsada por las recomendaciones emitidas por las guías de la ASTRO y la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO) para el tratamiento de pacientes en estadios iniciales durante la pandemia de COVID-19 (17). El estudio RTOG 0915 evaluó previamente el uso de un esquema de tratamiento con dosis única de 34 Gy (4).

En una revisión sistemática realizada en el año 2022 y publicada en la revista *Cancers*, se informó que la consideración de este tipo de fraccionamiento dependerá de los órganos de riesgo involucrados, dado que se observaron tasas de control local superiores al 90 % con una toxicidad leve. Estos hallazgos han llevado a la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a modificar sus recomendaciones, eliminando el tamaño del tumor y la distancia a la pared torácica como factores determinantes en la elección del esquema de tratamiento (10).

## CALIDAD DE VIDA TRAS SBRT

La calidad de vida de los pacientes después de recibir tratamiento en estadio temprano de cáncer de pulmón es crucial para la selección de su tratamiento, comparando cirugía, radioterapia convencional y SBRT.

En un estudio retrospectivo realizado por Widder y cols. en 2011, se comparó la calidad de vida de los pacientes después de recibir SBRT o radioterapia conformada con 3D. Se encontró que la calidad de vida global y el estado físico se mantuvieron estables después de la SBRT ( $p = 0,21$  y  $p = 0,62$ , respectivamente). La disnea aumentó después de la SBRT en 3,2 puntos de 100 (IC del 95 %: 1,0-5,3;  $p < 0,01$ ), lo cual es clínicamente insignificante. Después de un año, el estado físico disminuyó en 8,7 puntos de 100 (IC del 95 %: 2,8-14,7;  $p < 0,01$ ) después de la radioterapia 3D-CRT en comparación con la SBRT (18).

Los estudios observacionales que comparan calidad de vida en pacientes con SBRT versus operados son suscep-

tibles a confusión debido a que las distintas características basales de estos pacientes.

En el estudio de Wolff y cols., se intentó responder a esta pregunta utilizando el concepto de calidad de vida relacionada con la salud, que combina la calidad de vida, el rendimiento físico, el dolor y los datos de costo-efectividad. Después de la corrección por ECOG, sexo y edad al año, se observó una diferencia en la calidad de vida relacionada con la salud de 0,026 (IC del 95 %: 0,028-0,080), lo cual indica que ambos tratamientos son equivalentes (19).

En el ensayo STRIPE TRIAL, fase II, se reclutaron 100 pacientes tratados con SBRT, incluyendo pacientes con enfermedad oligometastásica y CPNPC. En cuanto a la calidad de vida y el estado de salud global, se observó que los pacientes con una puntuación inicial baja de calidad de vida y estado de salud global (< media) mostraron una mejoría significativamente mayor que aquellos con una puntuación alta ( $p < 0,001$ ) (20).

En 2022, una revisión sistemática expuso que los resultados de calidad de vida son favorables después de la SBRT. Sin embargo, debido a los avances en la cirugía con técnicas de cirugía torácica mínimamente invasiva con videotoracoscopia y la resección sublobar, se reduce el declive inicial al año experimentado por los pacientes sometidos a cirugía (21).

## TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS SBRT PULMONAR

Se ha planteado la cirugía neoadyuvante tras SBRT como un mecanismo para mejorar el control local en pacientes con CPNPC T1-T2N0. En el año 2019, Palma y cols. publicaron los resultados de un estudio de fase II que tenía como objetivo primario la tasa de respuesta completa en estos pacientes, además de registrar las tasas de control local, toxicidad y calidad de vida (22).

Los pacientes fueron sometidos a un esquema de radioterapia adaptada al tamaño tumoral. Para tumores periféricos de tamaño T1, se administraron 54 Gy en 3 fracciones; para tumores de más de 3 cm o en contacto con la pared torácica, se administraron 55 Gy en 5 fracciones; y para tumores centrales, se administraron 60 Gy en 8 fracciones. Después de 10 semanas se realizó una lobectomía o resección sublobar.

Los resultados del estudio indicaron que la tasa de respuesta completa fue del 60 % (IC del 95 %, 44 %-76 %), lo cual fue menor de lo hipotetizado (90 % de respuesta). Además, se observó una toxicidad de grado 3 o 4 en un 18 % de los pacientes, aunque no se observó una disminución en la calidad de vida.

En 2021, Altorki y cols. llevaron a cabo un ensayo fase I con 96 pacientes con estadio temprano de cáncer de pulmón. Los pacientes se asignaron al azar para recibir durvalumab en monoterapia o durvalumab más SBRT (3 fracciones de 8 Gy diarias, BED 43 Gy), seguido de resección quirúrgica, con el objetivo de evaluar la tasa de respuesta completa. La tasa de respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo con durvalumab más SBRT (53 % vs. 7 %,  $p < 0,0001$ ). Además, se logró una respuesta patológica completa del 27 % en el grupo con SBRT. Se reportaron efectos secundarios como hiponatremia (10 % en el grupo de durvalumab) e hiperlipasemia (10 % en el grupo SBRT) (23) (Tabla I).

## CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO

Aproximadamente 35 % de los pacientes con CPNPC presentan una enfermedad localmente avanzada, siendo el tratamiento estándar la quimioterapia-radioterapia (QT-RT). El estudio RTOG-7301 (24) estableció la dosis de radioterapia en torno a 60-66 Gy en fraccionamiento convencional 1,8-2 Gy/fracción concomitante con quimioterapia con un fármaco derivado del platino (cisplatino).

En pacientes con buen *performance status* (PS), la QT-RT ha demostrado una SG superior al tratamiento secuencial, con mayores tasas de toxicidad no hematológica, donde destaca la esofagitis G3-G4 (rango 4-18 %), sin cambios en la toxicidad pulmonar (11).

De acuerdo al escenario clínico, la radioterapia tiene un rol distinto en el cáncer de pulmón localmente avanzado no metastásico.

### Radioterapia neoadyuvante

La neoadyuvancia con radioterapia (45 Gy) concomitante con tres ciclos de quimioterapia basada en platino (cisplatino-gemcitabina / cisplatino-vinorelbina / carboplatino-paclitaxel) es el esquema más aceptado en este escenario, debido a que mejoraría los resultados de la cirugía exclusiva así como una esterilización del mediastino, según datos del estudio fase III INT-0139 (25) que concluyó que cirugía tras RT-QT neoadyuvante no mejora la supervivencia global, sin embargo el análisis de subgrupos sugiere que el tratamiento trimodal con lobectomía vs. neumonec-tomía es superior a RT-QT exclusiva, sin embargo no se ha demostrado esta hipótesis en ensayos clínicos randomizados y controlados. En casos de estadios IIIA con afectación ganglionar N2 puede plantearse neoadyuvancia con RT-QT y posterior rescate quirúrgico, previa valoración en comité de tumores torácicos.

Tabla I. Estudios claves en SBRT

| Ensayo                    | n   | Pacientes  | Métodos   | Resultados  |
|---------------------------|-----|--|---|---|
| <b>SBRT vs. RT</b>        | 101 | T1-2N0M0, inoperables vs. cirugía                | → SBRT 54 Gy/3 fx (o 48 Gy/4 fx si < 2 cm pared torácica)<br>vs.<br>→ 3DCRT: 66 Gy, o 50 Gy/20 fx<br>2:1 Randomización<br>LF (recidiva local) 14 % vs. 33 % | SBRT mejoró LC y OS<br>↑ 2 años LC 89 % vs. 65 %<br>↑ OS media 5 años vs. 3 años<br>↑ 2 años OS 77 % vs. 59 %<br>CSS favoreció SBRT (HR 0,49, p = 0,092)<br>Toxicidad SBRT: grado 4 = 1, grado 3 = 7<br>RTE: grado 3 = 2                                    |
| <b>SBRT vs. RT</b>        | 102 | T1-2N0M0, inoperables vs. cirugía                | Fase II:<br>→ SBRT 66 Gy/3 fx al isocentro<br>( = 45 Gy/3 fx al PTV)<br>vs.<br>→ 70 Gy/35 fx  | LC y OS sin diferencias significativas.<br>3-yr PFS 42 % en ambos brazos<br>Progresión: 70 % of SBRT vs. 59 % 3DCRT (p = 0,26)<br>Neumonitis 19 % vs. 34 %<br>Esofagitis 8 % vs. 30 %<br>Calidad de vida: 3DCRT presentaba peor disnea, dolor torácico, tos |
| <b>SBRT TU periférico</b> | 55  | T1-2N0M0, inoperables, lesiones periféricas      | Fase II:<br>60 Gy/3 fx  | 3/5-años tumor + control lobar 91 %/80 %<br>3/5 años tumor primario 98 %/93 %<br>5-años RC 89 %<br>3-años OS 56 %, 5-años 40 %  |
| <b>SBRT TU periférico</b> | 33  | T1-3N0M0, operable, con AP, lesiones periféricas | Fase II randomizado:<br>→ 34 Gy/1 fx<br>vs.<br>→ 48 Gy/4 fx (Japón), diaria fx<br>Objetivo primario: toxicidad grado 3 < 17 % and LC > 90 % a 1 año         | 5-años reportadas: Grade ≥ 3 2,6 % con 34 Gy y 11 % con 48 Gy<br>1-año: LC 97 % y 93 %<br>5-años: LC 89 % y 93 %<br>2-años OS 61 % y 78 %<br>5-años OS 30 % y 41 %<br>Media OS 4,1 años y 4,6 años<br>2-años PFS 56 % y 71 %<br>5-años PFS 19 % y 33 %      |
| <b>SBRT TU periférico</b> | 98  | T1-2N0M0, inoperables, lesiones periféricas      | Phase II randomized:<br>→ 30 Gy/1 fx<br>vs.<br>→ 60 Gy/3 fx<br>Objetivo: toxicidad grado ≥ 3  | Toxicidad grado 3 16 % vs. 12 %   |

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (cont.) Estudios claves en SBRT

| Ensayo                  | n     | Pacientes  | Métodos   | Resultados  |
|-------------------------|-------|--|---|---|
| <b>SBRT TU central</b>  | 120   | T1-2N0M0, inoperables, lesión central  | Escalada de dosis: 10, 10,5, 11, 11,5, 12 Gy SBRT x 5 fx<br>Objetivo: toxicidad grade $\geq$ 3 menos 20 % | 12 Gy presentó en un año: h 1-año toxicidad > 3 de 7,2 %<br>En un año, 9 % de muertes:<br>11,5 Gy tuvieron 3/25 muertes (úlceras esofágicas).<br>12 Gy tuvieron 1/21 muertes (hemorragia broncopulmonar)<br>2-años LC: 89 %, OS 68 %, PFS 52 %, DM 15 % |
| <b>SBRT vs. cirugía</b> | 80    | NSCLC N0, < 3 cm   | SBRT prospectivo, con comparación de análisis de propensión con la base de datos de VATS                  | SBRT cohorte vs. VATS<br>3-a OS 91 % vs. 91 %<br>5-a OS 87 % vs. 84 % no diferencias<br>5-a LR 6 % vs. 1 %, p = 0,10  |
| <b>SBRT vs. cirugía</b> | 4850  | Metaanálisis de 40 estudios de SBRT y 23 estudios de cirugía de 2000 a 2012  | Metaanálisis  | Después del ajuste para la operabilidad y la edad, la SBRT, la resección lobar y la resección lobar limitada se tuvieron OS y DFS similares   |
| <b>SBRT vs. cirugía</b> | 76623 | Análisis NCDB de la resección en cuña frente a la mortalidad a corto plazo de SBRT. Años 2004-2013. Puntuación de propensión coincidente | Metaanálisis  | Peor mortalidad a corto plazo con la cirugía<br>Mortalidad a los 30 días 2,41 % frente a 0,79 %<br>Mortalidad a los 90 días 4,23 % frente a 2,82 %<br>Mayor diferencia a mayor edad y tamaño de la resección  |

SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; LC: control local; 3DRT: radioterapia externa tridimensional; OS: supervivencia global; DFS: supervivencia libre de enfermedad; PFS: progresión libre de supervivencia; LR: recurrencia local; RC: respuesta completa; VATS: cirugía torácica mínimamente invasiva guiada por videotoracoscopia.

El estudio SAKKL Lung Cancer Project Group Trial (26) indicó una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) tras la triple terapia, sin un claro beneficio en la SG.

Se intuye que esa falta de beneficio se debe a la mortalidad asociada a la cirugía, principalmente las neumonectomías. Un subanálisis demostró un aumento de supervivencia en pacientes tratados con QT-RT de inducción seguida de lobectomía al compararlo con los pacientes que reciben QT-RT concomitante (11). Por otro lado, el estudio ESPATUE (27) (cerrado de forma prematura por lento reclutamiento) no objetivó un beneficio en supervivencia con cirugía tras QT y QT-RT de inducción sobre la QT-RT radical.

La combinación de QT-RT logra como en muchas patologías una reducción a nivel ganglionar mayor que la QT en monoterapia, sin embargo esto no se traduce en un aumento de SG de acuerdo a los ensayos clínicos (11).

Dentro de las nuevas estrategias terapéuticas está la inmunoterapia neoadyuvante asociada a tratamiento de QT seguida de cirugía y a continuación inmunoterapia adyuvante. También existen ensayos clínicos que evalúan la neoadyuvancia en pacientes con mutación EGFR o de ALK, como el NCT03433469 (28) y el NCT02347839 (29), sin embargo se debe esperar hasta tener resultados de los ensayos fase III que están ahora en marcha.

Un caso especial representa los tumores del sulcus superior o tumor de Pancoast donde la QT-RT concomitante a dosis más bajas (45-54Gy) seguida de cirugía es la terapia de elección, sin embargo tienen menos probabilidad de resección completa, por lo que en los T3-T4 N0-N1 se realizan 2 ciclos de QT basada en platino + RT concomitante hasta dosis de 45-50 Gy, seguido de cirugía, consiguiendo un 92 % de tasas de RO y un 65 % de respuestas completas y una SG a los 5 años del 56 % (30). En caso de no llevarse a cabo la cirugía se recomienda escalar dosis hasta 60-66 Gy (11).

## Radioterapia adyuvante

La radioterapia adyuvante es empleada tras resecciones quirúrgicas incompletas, siendo el esquema clásico de tratamiento la quimioterapia secuencial con radioterapia y reservándose la concomitancia en caso de lesión residual macroscópica irreseccable. Todo esto basado en estudios clínicos que no aportan evidencia IA, generándose cierta controversia en su indicación.

Un metaanálisis (31) mostró altas tasas de mortalidad en pacientes que recibieron RT con enfermedad N0-N1. Sin embargo, esa mortalidad se relaciona a día de hoy con las técnicas poco conformadas del momento que otorgaban mayor toxicidad a la valorada hoy en día. Esto va en con-

traposición con otro estudio publicado en 2021 por Harling y cols. (32) que no demuestra un incremento de toxicidad en pacientes N2 tras radioterapia.

El estudio Lung ART Trial aleatorizó pacientes con estadiificación N2 tras intervención quirúrgica con resección completa a tratamiento con RT adyuvante vs. observación, los datos iniciales orientan a una disminución de recaídas locales en los pacientes tratados con RT (46,1 % vs. 25 %), esto a expensas de una mayor toxicidad cardíaca y pulmonar G3 (10,8 % vs. 4,9 %) que seguramente está en relación con la técnica empleada, debido a que se reportan casos de hasta un 89 % de 3D-CRT (33).

El estudio fase III PORT-C aleatorizó 394 pacientes a recibir radioterapia postoperatoria (PORT) vs. observación después de una resección completa más 4 ciclos de QT. En esta cohorte a diferencia del estudio anterior 89,3 % de los pacientes recibieron IMRT, y tras el análisis de intención de tratar, PORT no demostró un aumento de supervivencia libre de enfermedad (SLE) salvo en el análisis por protocolo (34).

En un análisis más extenso del estudio, donde se estratificaron los pacientes bajo los siguientes criterios: a) número de nódulos resecaados (20 vs. > 20); y b) nódulos afectos (1-3 vs.  $\geq$  4), la radioterapia adyuvante demostró aumento de SLE sin impacto en SG, con una toxicidad aceptable respecto a lo descrito en Lung ART Trial.

A falta de espera de ensayos clínicos más robustos que puedan demostrar o no el beneficio en SG de la radioterapia adyuvante, se mantiene la controversia, no es una clara indicación en este escenario y, de acuerdo a las guías clínicas, debe individualizarse el tratamiento en pacientes IIIA-N2, usando los siguientes criterios (11):

- Ratio de ganglios afectos: ganglios afectos/ganglios resecaados  $\geq$  25 %.
- Márgenes positivos.
- Resección incompleta.
- Afectación ganglionar extracapsular.

En caso de decidirse tratamiento adyuvante se recomienda:

- 50-54 Gy, normofraccionado.
- Margen afecto R1: 54-60 Gy, normofraccionado.
- Margen R2:  $\geq$  60 Gy, normofraccionado.

## Irreseccables

La concomitancia disminuye la progresión locorregional en un 6,1 % a los 5 años comparado con la QT-RT secuencial, de acuerdo con el metaanálisis publicado por Aupérin y cols. en 2010 (35). Además, agregan que el riesgo de fracaso en el mediastino es relativamente bajo después de QT-RT a una dosis de 60 Gy con fraccionamiento convencional. Por tanto, la QT-RT concomitante es el tratamiento

de elección y el que mayor tasa de supervivencia ha demostrado hasta la fecha, esto seguido de inmunoterapia adyuvante por 1 año en pacientes con PD1  $\geq$  1 % de acuerdo a resultados del estudio PACIFIC (36).

El estudio PACIFIC concluye que la mejoría en supervivencia fue general, pero el mayor beneficio se objetivó en los pacientes con mayor porcentaje de PDL-1. Los resultados a 5 años elevan la supervivencia global a 50,1 % comparado con 36,9 % del grupo placebo. La mediana de supervivencia fue de 24,9 meses para el grupo de durvalumab vs. 5,5 meses para el grupo tratado con placebo. La toxicidad grado 3 o superior fue del 30,5 % vs. 26,1 % con placebo, la interrupción del tratamiento fue del 15,4 % en el grupo de durvalumab vs. 9,8 %. Por tanto, el tratamiento de elección es la RT con dosis de 60-66 Gy en concomitancia con QT (doblete basado en platino), seguidamente consolidación con durvalumab (36).

Existen en la actualidad cerca de 20 ensayos clínicos que contemplan radioinmunoterapia en cáncer de pulmón localmente avanzado irreseccable.

### Radioquimioterapia radical concomitante

Zhao y cols. (37), en su metaanálisis, objetivaron que con el tratamiento concurrente de QT-RT no existen mayores defunciones en comparación con la QT de inducción.

Aupérin y cols. (35), en su metaanálisis, concluyen de igual forma que la QT-RT concomitante mejora la supervivencia al compararlo con el tratamiento secuencial a costa de un aumento de la toxicidad esofágica.

Curran y cols. (38) determinan en el ensayo clínico RTOG 9410 que un 30 % de los pacientes no son candidatos a tratamiento concurrente de QT-RT por comorbilidades, estado funcional con pérdida de peso > 10 % que, sumado a la esofagitis del tratamiento, pudiese empeorar su situación basal. De Ruyscher y cols. (39) elevan este porcentaje de pacientes hasta un 50 %, siendo la comorbilidad y la edad los parámetros más importantes que evitan la concurrencia.

En el caso de pacientes geriátricos, la EORTC (40) publicó que la QT-RT concurrente debe ser siempre valorada como primera opción en estos pacientes, misma premisa que comparte con el American College of Chest Physicians (41) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (42) que aclara que siempre debe ser considerando la concomitancia antes que plantear un tratamiento secuencial.

El ensayo clínico JCOG0301 (43) afirma que no existe aumento de toxicidad al comparar el tratamiento con-

currente con secuencial en pacientes geriátricos, pero sí existe un beneficio en supervivencia de 22,4 meses comparado con 16,9 meses para el tratamiento concurrente.

Están en marcha múltiples ensayos clínicos para determinar la seguridad del tratamiento en estos pacientes, comparando diversos esquemas secuenciales y concomitantes con QT (Tabla II).

### Radioquimioterapia radical secuencial

A pesar de los beneficios del tratamiento secuencial, El Sharouni y cols. (44) plantearon que tras el tratamiento de QT existe un crecimiento tumoral acelerado que se expresa en el intervalo entre el fin de la QT y el inicio de la RT, concluyendo que la ganancia en la reducción tumoral por la QT de inducción se pierde en la espera previo al inicio de la RT.

Se encuentran pendientes los resultados del estudio PACIFIC 6 para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial de QT y RT seguido de durvalumab de consolidación.

### Radioterapia exclusiva

Es considerada en pacientes no candidatos o que rechazan QT-RT exclusiva; presenta una mediana de supervivencia de 10-12 meses, con una supervivencia global a 5 años del 7 %. Ha demostrado superioridad frente a la observación y a la QT exclusiva (45).

El estudio RTOG-7301 (24) demostró que la dosis óptima de RT está entre 60-66 Gy, demostrando que dosis mayores generan más toxicidad sin mayor control de la enfermedad. Sin embargo, se siguen explorando otros escenarios con esquemas de fraccionamiento alterados.

### Hiperfraccionamiento

Tres estudios fase III (CHART, HART y CHARTWEL) comparan tres esquemas de hiperfraccionamiento, concluyendo que tiene beneficios comparado con los esquemas convencionales cuando se administra sola o de forma secuencial a la QT (33).

El metaanálisis de 2000 pacientes de Aupérin y cols. (35) hizo una comparativa de los distintos esquemas de hiperfraccionamiento *versus* fraccionamiento convencional, concluyendo que los esquemas hiperfraccionados mejoran la OS aunque no se detectaron diferencias entre los distintos esquemas, datos que fueron independientes de la administración de QT.

**Tabla II.** Estudios en marcha que combinan inmunoterapia/terapia dirigida con RT-QT

| Escenario clínico             | Nombre EC             | Fase | Fármaco   | n   |
|-------------------------------|-----------------------|------|---|-----|
| RT-QT concomitante + IT       | PACIFIC-5             | III  | Durvalumab  | 407 |
| RT-QT secuencial + IT         | PACIFIC-5             | III  | Durvalumab  | 407 |
|                               | PACIFIC-6 (cohorte 1) | II   | Durvalumab  | 117 |
| RT-QT concomitante + doble IT | PACIFIC-9             | III  | Durvalumab<br>Oleclumab<br>Monalizumab                | 999 |
|                               | PACIFIC-8             | III  | Durvalumab<br>Domvanalimab                            | 860 |
|                               | SKYSCRAPER-03         | III  | Durvalumab<br>Atezolizumab<br>Tiragolumab             | 829 |
|                               | BTCRC-LUN 16-081      | II   | Nivolumab<br>Ipilimumab                               | 105 |
|                               | CheckMate 73L         | III  | Durvalumab<br>Nivolumab<br>Ipilimumab                 | 888 |
| RT-QT-IT concomitante + IT    | PACIFIC-2             | III  | Durvalumab  | 328 |
|                               | EA5181                | III  | Durvalumab  | 660 |
|                               | CheckMate 73L         | III  | Durvalumab<br>Nivolumab<br>Ipilimumab                 | 888 |
|                               | KEYLINK-012           | III  | Pembrolizumab +/- olaparib                            | 870 |
|                               | KEYVIBE-006           | III  | Pembrolizumab<br>Vibostolimab<br>Durvalumab           | 784 |
| QT-IT + RT-QT + IT            | APOLO TRIAL           | II   | Atezolizumab  | 51  |
|                               | DEDALUS               | II   | Durvalumab  | 45  |
|                               | BRIDGE                | II   | Durvalumab  | 65  |
|                               | PACIFIC-BRAZIL        | II   | Durvalumab  | 48  |
| IT + RT + IT                  | SPRINT                | II   | Pembrolizumab   | 37  |
| RT-QT + ITK                   | LAURA                 | III  | Osirimetinib  | 216 |
|                               | BO42777               | III  | Alectinib<br>Entrectinib<br>Pralsetinib<br>Durvalumab | 320 |

*RT: radioterapia; QT: quimioterapia; IT: inmunoterapia; ITK: inhibidores tirosin-cinasa.*

Este beneficio de supervivencia es de difícil reproducción en la práctica clínica, principalmente por el gran volumen de pacientes en las unidades de Oncología Radioterápica y la dificultad para el paciente de asistir 2-3 veces al día al tratamiento.

### Hipofraccionamiento moderado

Como contrapartida al tratamiento hiperfraccionado se han planteado esquemas de tratamiento que reducen

el número de visitas hospitalarias, esto en base a que cada 1 % de dosis mayor a la habitual mejora el control local en un 1-2 %; estos datos se valoraron en una revisión sistemática (46) que comparó distintos esquemas de fraccionamiento.

A día de hoy disponemos de múltiples estudios que apoyan el tratamiento hipofraccionado, desde ensayos fase I, así como series retrospectivas que avalan la buena tolerancia al tratamiento solo o combinado con QT.

En vista de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 desde finales del año 2019, el hipofraccionamiento se convirtió en la estrategia de tratamiento más adecuada en estos pacientes. El estudio fase III EORTC 08972-22973 y el ensayo clínico fase II SOCCAR comparó el tratamiento concurrente vs. secuencial, y tras los buenos resultados del SOCCAR se convirtió en práctica clínica habitual en Reino Unido (47,48).

Una revisión sistemática que incluyó 1902 pacientes (49), con distintos esquemas de hipofraccionamiento, concluye que existe una relación lineal entre el  $BED_{10}$  y la SG: cada 1 Gy aumentado en  $BED_{10}$  tiene un beneficio en supervivencia de 0,36 % a 0,70 %, además confirma que el tratamiento concurrente se asocia con mejor SG, con aceptables tasas de toxicidad esofágica. Estos últimos datos los reafirma el estudio (50), que concluye que el hipofraccionamiento moderado administrado con nuevas técnicas de radioterapia mejora la SG.

La pandemia de COVID-19 ha acelerado el proceso de hipofraccionamiento en los centros de radioterapia, publicando incluso recomendaciones para su uso ESTRO y ASTRO, resumidas en el uso de 55 Gy en 20 fracciones concomitante con QT en pacientes con un buen PS. En pacientes *unfit* para tratamiento concomitante se recomienda tratamiento secuencial. En algunos casos se puede considerar 50-58 Gy en 15 fracciones (11).

### Técnica de radiación

El ensayo clínico de la RTOG 0617 comparó el tratamiento con IMRT con técnica 3D conformada, objetivando una reducción de la neumonitis G3 del 7,9 % al 3,5 %, por tanto, la cohorte tratada con IMRT reportó mayores tasas de tratamiento de QT de consolidación, así como menor descenso en la calidad de vida a los 12 meses (51).

Movsas y cols. (52) determinaron que con IMRT el V20 pulmonar es menor, se reciben menos dosis en corazón. Woodford y cols. (53) resaltan el papel de la radioterapia adaptativa, destacando que cuando hay una reducción mayor del 30 % en las primeras 20 sesiones de tratamiento se obtiene un beneficio dosimétrico significativo que impacta en la toxicidad en órganos de riesgo.

Se recomienda el tratamiento con radioterapia del tumor primario y de las áreas mediastínicas afectadas (PET, EBUS). No se recomienda la irradiación profiláctica del mediastino ni la irradiación nodal no electiva. Se recomienda radioterapia con intensidad modulada (IMRT) por el menor riesgo de neumonitis y en caso de no ser posible radioterapia 3D-conformada y usar energías de 6-10 MV.

Un estudio prospectivo valoró el añadir SBRT como sobreimpresión al resto tumoral cantante en PET-TC tras el fin

de QT-RT. Los pacientes con lesiones periféricas recibieron 10 Gy en 2 fracciones y las lesiones centrales fueron tratadas con 6,5 Gy en 3 fracciones. Los resultados arrojaron un control local a los 13 meses del 82,9 % (54). Karam y cols. (55), en su estudio de sobreimpresión con SBRT, escalaron la dosis hasta 20-30 Gy en 5 fracciones, con una media de seguimiento de 14 meses obtuvieron un control local al año del 76 % y una tasa de supervivencia del 78 %. Una sobreimpresión de 24 Gy fue estudiada por Higgins y cols. (56) obteniéndose un control local al año del 78 %. Otros estudios se ubican en determinar la zona de tumor captante tras QT-RT, para ello se han publicado estudios fase II con PET-TC y trazadores específicos (18F-Misonidazole) que pudieran ayudar en el diagnóstico (57,58).

## RADIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES DEL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

El carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) es un tumor neuroendocrino pobremente diferenciado que representa aproximadamente el 15 % de todos los tumores de pulmón. Se caracteriza por un rápido crecimiento celular y aparición precoz de metástasis. Está fuertemente asociado al tabaco. En general, el CPCP es diagnosticado como una enfermedad avanzada. La clasificación TNM tiene significación pronóstica en el CPCP, pero la clasificación más utilizada es la de Veterans Administration Lung Group que los clasifica en enfermedad limitada (LS) cuando la extensión de la enfermedad se limita a un hemitórax y es abarcable con un campo razonable de irradiación, o la modificación de la IASLC que considera enfermedad limitada la ausencia de metástasis (59). Se puede definir enfermedad muy limitada como T1-2N0M0. Solo el 2-5 % se diagnostican en este estadio aunque podría aumentar con la adopción de programas de *screening*. El tratamiento estándar del CPCP es la QT-RT concomitante, seguida de irradiación craneal profiláctica (ICP) cuando se ha conseguido respuesta completa o significativa con este tratamiento. Sin embargo, la cirugía puede ser considerada en tumores T1-2N0 en los que se ha confirmado que no hay afectación mediastínica mediante biopsia guiada por ecobroncoscopia (EBUS) o ecoesofagoscopia (EUS) por mediastinoscopia, mediastinostomía o toracoscopia vídeo-asistida (60). A pesar de que los datos son limitados, en estos mismos casos, la SBRT se ha postulado como otra opción de tratamiento especialmente en pacientes medicamente inoperables o que rechacen cirugía y es considerada en las guías ASTRO (61), así como en las guías de la NCCN (60). Solo disponemos de un estudio prospectivo en el que 29 pacientes diagnosticados de CPCP enfermedad limitada fueron tratados con QT tipo cisplatino y etopósido y SBRT iniciada el primer día de quimioterapia, a dosis de 40-45 Gy en 10 fracciones. Con un seguimiento de 19 meses la SG fue de 27 meses y la SLE

de 12, no hubo toxicidad grado 4 o mayor (62). La eficacia de la SBRT también ha sido descrita en un metaanálisis de 399 pacientes, el 94 % de los pacientes fueron considerados inoperables, se utilizó quimioterapia en el 44 % de los pacientes e irradiación holocraneal profiláctica en el 13,8 %. La supervivencia global a 1 año fue del 86 % (95 % IC, 74 %-95 %). A 2 años la supervivencia global fue del 64 % (IC 95 %, 46-80 %), la recurrencia ganglionar fue del 18 % (95 % CI, 7,5 %-31 %) y a distancia del 27 % (95 % CI, 7,4 %-53 %). Los autores concluyen que el tratamiento con SBRT en CPCP es efectivo y con toxicidad mínima (63).

Un análisis de la National Cancer Database en pacientes T1-2, encuentra que un 71 % recibió tratamiento con SBRT seguida de quimioterapia y el 92,9 % con QT-RT. La mayoría de estos pacientes tenían PET-TC de estadificación pero no confirmación patológica del mediastino. Comparado con los pacientes que recibieron QT-RT, los pacientes tratados con SBRT eran de mayor edad, tenían enfermedad T1 y más comorbilidades. La mediana de supervivencia fue de 29,2 meses con SBRT seguida de quimioterapia y 31,2 meses en los tratados con QT-RT ( $p$ : 0,77). En el estudio multivariable la técnica de irradiación no se asoció con la SG. Los autores concluyen que SBRT seguida de quimioterapia consigue resultados similares a QT-RT (64-66). Otro estudio retrospectivo canadiense encuentra que de 46 diagnosticados de CPCP en estadio T1-2N0 entre 2013 y 2020, 25 pacientes (54 %) fueron tratados con SBRT y 21 (46 %) con cirugía, radioterapia convencional combinado o no con quimioterapia o tratamiento paliativo. De nuevo el porcentaje de pacientes con estadificación patológica del mediastino fue escaso, 11 % y 0 % en el grupo tratado con SBRT, el 52 % recibió quimioterapia y un 30 % (ICP). Con una mediana de 23,7 meses la

supervivencia global fue de 24 meses en el grupo tratado con SBRT y 67 meses en el grupo tratado con intención radical no SBRT, sin embargo el porcentaje de recidiva fue menor en el grupo tratado con SBRT, aunque las diferencias no fueron significativas (24 % vs. 33 %,  $p = 0,173$ ). Los autores consideran que la selección de tratamientos podría tener influencia en los resultados, siendo los pacientes tratados con SBRT los de peor PS (67). A diferencia de estos resultados, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en SG a favor del tratamiento con SBRT seguida o no de QT vs. QT-RT convencional en el estudio de la Universidad de Vanderbilt con pacientes del National Cancer Database tratados entre 2004-2015, HR 0,63  $p < 0,01$ , aunque estas diferencias no fueron significativas en el subgrupo de pacientes tratados con quimioterapia ajustado por factores de riesgo (68). Otro estudio retrospectivo multicéntrico de 74 pacientes sugiere que cuando se administra quimioterapia después de SBRT se mejora la OS, mediana de 31,4 meses con QT tras SBRT vs. 14,3 sin QT ( $p = 0,02$ ) y la PFS 61,3 vs. 9  $p = 0,02$ ) (64,65). También encuentra mejoría en SG con la utilización de QT adyuvante el estudio del REsearch Patient Registry (69). No disponemos de estudios que comparen SBRT con cirugía. Un resumen de estos estudios puede verse en la tabla III.

Las dosis y la técnica de SBRT no difieren de las recomendadas para el carcinoma de pulmón no microcítico.

Por tanto, a la espera de otros estudios aleatorizados, los estudios actuales parecen indicar que SBRT seguida de QT obtiene los mismos resultados que QT-RT convencional en pacientes con CPCP T1-2N0M0, con comprobación histológica de NO, y que puede ser utilizada en pacientes médicamente inoperables o rechacen cirugía.

**Tabla III.** Estudios en marcha en CPNCP

| Autor (año)         | Tipo de estudio             | N.º pts./estadio | Dosis SBRT                  | QT     | OS                       | DFS        |
|---------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|--------|--------------------------|------------|
| V. Verma (2017)     | National Cancer Database    | 149<br>T1-2      | 50 Gy (48-54)<br>4 fr (3-5) | 100 %  | 34 % 3 a                 | -          |
| R. Singh (2019)     | Retrospectivo multicéntrico | 21<br>T1-2       | BED <sub>10</sub> 105,6     | 19 %   | 36,6 % 2 a               | 42,9 % 2 a |
| N.B. Newman (2019)  | National Cancer Database    | 239<br>T1-2      | BED <sub>10</sub> > 100     | 31,5 % | 36 % 5 a                 | -          |
| A.H. Safavi (2021)  | Meta-análisis               | T1-2             | Más frecuente<br>50 Gy 5 fr | 44,1 % | 63,7 % 3 a<br>55,2 % 3 a | 52 % 3 a   |
| S.L. Mercier (2022) | Canadian Database CASCADE   | 25<br>T1-2       | 60-48 Gy<br>8-4 fr          | 68 %   | 49 % 2 a                 | -          |

QT: quimioterapia; pts.: pacientes; SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; OS: supervivencia global; DFS: supervivencia libre de enfermedad; a: años.

## RADIOTERAPIA EN CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (ESTADIOS II Y III)

En estos pacientes el tratamiento con QT-RT es el tratamiento principal. Dos metaanálisis han refrendado la utilización de radioterapia conjuntamente con la quimioterapia en el CPCP localmente avanzado. Uno de ellos demuestra mejoría del control local del 23 %, a 2 años 47 % vs. 24 % (70), mientras el segundo encuentra una mejoría en SG del 5,4 % a 3 años (71). Una revisión del National Cancer Database también describe mejoría en SG (13,3 % vs. 5,7 %) (72). Mientras el beneficio de la radioterapia en el metaanálisis de Pignon (71) solo se encontraba en pacientes menores de 55 años con peores resultados en pacientes de 70 años o mayores, con las nuevas técnicas de irradiación el beneficio se extiende también a este subgrupo de pacientes en el estudio retrospectivo de Corso (73), en el que pacientes tratados con radioterapia mayores de 70 años entre 2003 y 2011 tienen un beneficio en SG del 15,7 %.

El volumen, dosis y fraccionamiento a utilizar, así como la integración de la radio y la quimioterapia siguen siendo motivo de estudio.

### Volumen de irradiación

En cuanto al volumen de irradiación, la irradiación limitada a la enfermedad macroscópica posquimioterapia y áreas ganglionares afectas inicialmente, tiene similar control local y patrón de recidiva así como mediana de supervivencia que la inclusión de la enfermedad previa a QT (74), y esta es la estrategia actualmente recomendada en las guías (75,76).

### Dosis y fraccionamiento

El estudio Intergroup 0096 (77) comparó QT-RT con un fraccionamiento de 1,5 Gy dos veces al día, hasta una dosis de 45 Gy, con la misma dosis total administrada en fracciones de 1,8 Gy, 1 vez al día. La mejoría de los resultados con las dos dosis diarias, SG 23 vs. 19 meses y recidiva local 36 % vs. 52 %, estableció este fraccionamiento como el estándar. La dosis baja utilizada en el brazo estándar de este estudio Intergroup ha sido la principal crítica a este estudio y dos estudios han comparado el fraccionamiento de 1,5 Gy dos veces al día con escalada de dosis en el brazo estándar. Ambos fueron diseñados para demostrar la superioridad del fraccionamiento estándar a dosis altas sobre el esquema Intergroup y ambos fracasan en demostrar este objetivo, encontrando iguales resultados tanto en SG como en control local con ambos esquemas. Así, el estudio CONVERT utiliza en el brazo experimental 66 Gy

en sesiones diarias de 2 Gy. La mediana de OS y supervivencia libre de progresión local fueron 30 y 17,9 meses con el fraccionamiento de dos veces al día y 25 y 16 meses para el fraccionamiento diario. Los autores concluyen que, dado que no se ha podido demostrar la superioridad, el doble fraccionamiento diario sigue siendo el estándar. El otro estudio, CALGB 30610/RTOG 0538 (78) utiliza una dosis de 70 Gy en fracciones de 2 Gy/día. El estudio se suspendió tras un análisis intermedio que mostro una baja probabilidad de conseguir demostrar la superioridad del fraccionamiento convencional (la mediana de SG y a 5 años fue de 28,5 y 29 % para el esquema de Turrisi y 30,1 meses y 29 % para el fraccionamiento diario).

Otras estrategias que se han comparado con el esquema Intergroup han sido el hipofraccionamiento y la escalada de dosis con fraccionamiento acelerado. Qui y cols. comparan, en un ensayo clínico fase II, 45 Gy en dos fracciones diarias de 1,5 Gy con 65 Gy en 26 fracciones diarias de 2,5 Gy. En este caso los mejores resultados se obtuvieron con el hipofraccionamiento moderado en cuanto a PFS 23,9 meses vs. no alcanzada  $p = 0,017$ , la OS fue 33,6 vs. 39,3 meses, diferencias no significativas. Este estudio pone de relieve la importancia de acortar el tiempo de duración de la radioterapia y los autores consideran que esta estrategia debe ser explorada en estudios fase III (79). La escalada de dosis con fraccionamiento acelerado ha sido estudiada en otro ensayo fase II que compara 45 Gy en dos fracciones diarias de 1,5 Gy con 60 Gy con el mismo fraccionamiento. Se consiguió una mejor SG con la escalada de dosis (SG a dos años 75 vs. 48 %, OR 3,09  $p = 0,0005$ ). Sin embargo, no se explican las razones de esta mejoría dado que no hubo diferencias en control local, SLP, metástasis a distancia o efectos secundarios (80).

Por tanto, tras no haberse podido demostrar la superioridad de fraccionamiento convencional, el fraccionamiento acelerado, 45 Gy en dos fracciones diarias de 1,5 Gy, sigue siendo el estándar. Sin embargo, el aumento de la esofagitis (23 % vs. 11 % esofagitis grado 3 en el estudio de Turrisi) y la dificultad logística para la administración de dos fracciones al día, ha impedido la adherencia en la práctica clínica de este fraccionamiento y sigue siendo el fraccionamiento convencional a dosis altas, 66 Gy, el más utilizado en la mayoría de centros (81).

### Integración radioterapia-quimioterapia

El estándar actual es la combinación de 4 ciclos de cisplatino etopósido iniciando la irradiación con el primer o segundo ciclo. En caso de afectación *bulky*, puede ser necesario esperar a la mayor respuesta a QT e iniciar RT después del tercer ciclo. El tratamiento concurrente ha demostrado mejoría en SG (82), al igual que el inicio precoz de la irradiación, con el primer y segundo ciclo, cuando

se utilizan esquemas con cisplatino (82-85). Igualmente, un metaanálisis encuentra como factor asociado a la SG el intervalo, menor a 30 días vs. mayor, entre el inicio de cualquier tratamiento y el fin de la irradiación torácica (mejor porcentaje de OS a 5 años RR 0,62  $p = 0,0003$ ) (86).

La introducción de inmunoterapia (ICI) en enfermedad extendida ha mejorado los resultados en SG sobre la quimioterapia estándar (87), por lo que actualmente se está estudiando la integración de inmunoterapia con QT-RT en enfermedad localizada. El estudio NRG LU005 que compara QT-RT con o sin atezolizumab está actualmente en marcha (88).

## BIBLIOGRAFÍA

- Heron D, Saiful M, Herman JM. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT); DemosMedical; 2019 p. 3-5
- Amin SA, Alam M, Baine MJ, et al. The impact of stereotactic body radiation therapy on the overall survival of patients diagnosed with early-stage non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology* 2021;155:254-60. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.10.028
- Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, et al. Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1287-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1258
- Videtic GM, Paulus R, Singh AK, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients with Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1077-84. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.051
- Swaminath, S, Parpia, M, Wierzbicki, V, Kundapur, S, L. LUSTRE: A Phase III Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) vs. Conventionally Hypofractionated Radiotherapy (CRT) for Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022. 114(5), 1061-1062;ISSN 0360-3016.
- Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20(4):494-503. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30896-9
- Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage 1 non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials (published correction appears in *Lancet Oncol* 2015;16(9):e427). *Lancet Oncol* 2015;16(6):630-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3
- Chang JY, Mehran RJ, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1448-57. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00401-0
- Chen H, Laba JM, Boldt RG, et al. Stereotactic ablative radiation therapy versus surgery in early lung cancer: a meta-analysis of propensity score studies. *International J Radiat Oncol Phys* 2018;101(1):186-94.
- Bartl AJ, Mahoney M, Hennon MW, et al. Systematic Review of Single-Fraction Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer and Lung Oligometastases: How to Stop Worrying and Love One and Done. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):790. DOI: 10.3390/cancers14030790
- Rodríguez De Dios N, Navarro-Martin A, Cigarral C, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2022;13(4):237-66. DOI: 10.5306/wjco.v13.i4.237
- Sebastian NT, Xu-Welliver M, Williams TM. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): contemporary insights and advances. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 21):S2451-S2464. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.52
- Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1235-42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.019
- Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1316-25. DOI: 10.1200/JCO.2018.00622
- Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, et al. The HILUS-Trial-a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2021;16(7):1200-10. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.019
- Regnery S, Ristau J, Weykamp F, et al. Magnetic resonance guided adaptive stereotactic body radiotherapy for lung tumors in ultracentral location: the MAGELLAN trial (ARO 2021-3). *Radiat Oncol* 2022;17(1):102. DOI: 10.1186/s13014-022-02070-x
- Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiation Oncology* 2020;146:223-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.001
- Widder J, Postmus D, Ubbels JF, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e291-e297. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.052
- Wolff HB, Alberts L, Kastelijns EA, et al. Differences in Longitudinal Health Utility between Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13(5):689-98. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.01.021
- Nestle U, Adebahr S, Kaier K, et al. Quality of life after pulmonary stereotactic fractionated radiotherapy (SBRT): Results of the phase II STRIPE trial. *Radiation Oncology* 2020;148:82-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.03.018
- Iovoli AJ, Yu B, Ma SJ, et al. Quality of Life After Stereotactic Body Radiation Therapy or Surgery for Early-Stage NSCLC: A Systematic Review. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(11):100417. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100417
- Palma DA, Nguyen TK, Louie AV, et al. Measuring the Integration of Stereotactic Ablative Radiotherapy Plus Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(5):681-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6993
- Altorki NK, McGraw TE, Borczuk AC, et al. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):824-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00149-2
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-small-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980;45(11):2744-53. DOI: 10.1002/1097-0142(19800601)45:11<2744::aid-cn-cr2820451108>3.0.co;2-u
- Feins RH. Multi-modality treatment of non-small cell lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(3):611-20. DOI: 10.1016/S0039-6109(02)00019-1
- Pless M, Stupp R, Ris H, et al. Final Results of the SAKK 16/00 Trial: A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv417-iv425. DOI: 10.1093/annonc/mdu3481
- Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol* 2015;33(35):4194-201. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6812

28. Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. (s/f). Clinicaltrials.gov. Recuperado el 11 de junio de 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03433469>
29. Neoadjuvant gefitinib followed by surgery and gefitinib in unresectable stage III NSCLC with EGFR mutations. - Full Text View - Clinicaltrials.gov. (s/f). Clinicaltrials.gov. Recuperado el 11 de junio de 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02347839>
30. Myall NJ, Das M. Advances in the Treatment of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2020;41(2):211-22. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.02.008
31. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257-63.
32. Harling L, Jayakumar S, Ashrafian H, et al. Mediastinal Radiotherapy after Adjuvant Chemotherapy for Resected Non-Small Cell Lung Cancer with N2 Lymphadenopathy: A Novel Meta-Analysis. *JTCVS Open* 2021;5:121-30. DOI: 10.1016/j.jxjon.2020.12.006
33. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. LBA3\_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end- point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol* 2020;31:S1178. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2280
34. Hui Z, Men Y, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1178-85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.1910
35. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2543
36. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
37. Zhao J, Xia Y, Kaminski J, et al. Treatment-Related Death during Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Studies. *PLoS One* 2016;11(6):e0157455. DOI: 10.1371/journal.pone.0157455
38. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial. RTOG 9410 (published correction appears in *J Natl Cancer Inst* 2012;104(1):79). *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-60. DOI: 10.1093/jnci/djr325
39. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M, et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 2009;20(1):98-102. DOI: 10.1093/annonc/mdn559
40. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014;25(7):1270-83. DOI: 10.1093/annonc/mdu022
41. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S. DOI: 10.1378/chest.12-2360
42. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline (published online ahead of print, 2021 Dec 22). *J Clin Oncol* 2021;JCO2102528. DOI: 10.1200/JCO.2102528
43. Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, et al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301). *Clin Lung Cancer* 2018;19(5):e619-e627. DOI: 10.1016/j.clc.2018.04.018
44. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. *Br J Cancer* 2003;89(12):2184-9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601418
45. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(5):497-530. DOI: 10.6004/jncn.2022.0025
46. Partridge M, Ramos M, Sardaro A, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer: analysis and modelling of published literature. *Radiother Oncol* 2011;99:6-11. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.02.014
47. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al.; EORTC LCG and RT Group. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007;43(1):114-21. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.09.005
48. Maguire J, Khan I, McMenemin R, O'Rourke N, et al. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential vs. concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status. *Eur J Cancer* 2014;50:2939-49. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.009
49. Kaster TS, Yaremko B, Palma DA, et al. Radical-intent hypofractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2015;16:71-9. DOI: 10.1016/j.clc.2014.08.002
50. Robinson SD, Tahir BA, Absalom KAR, et al. Radical accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): A 5-year retrospective review of two dose fractionation schedules. *Radiother Oncol* 2020;143:37-43. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.08.025
51. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(7):706-14. DOI: 10.1200/JCO.19.01162
52. Movsas B, Hu C, Sloan J, et al. Quality of Life Analysis of a Radiation Dose-Escalation Study of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 0617 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(3):359-67. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3969
53. Woodford C, Yartsev S, Dar AR, et al. Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1316-22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2369
54. Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1325-31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.011
55. Karam SD, Horne ZD, Hong RL, et al. Dose escalation with stereotactic body radiation therapy boost for locally advanced non small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2013;8:179. DOI: 10.1186/1748-717X-8-179
56. Higgins KA, Pillai RN, Chen Z, et al. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy with SBRT Boost for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *J Thorac Oncol* 2017;12(11):1687-95. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.07.036
57. van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, et al. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;104(1):67-71. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.03.005
58. Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, et al. Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). *J Nucl Med* 2017;58(7):1045-53. DOI: 10.2967/jnumed.116.188367
59. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer - What limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37(3):271-6. DOI: 10.1016/s0169-5002(02)00072-7
60. Small Cell Lung Cancer Guidelines (Internet). (cited 2023 May 21). Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>

61. Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(3):158-73. DOI: 10.1016/j.prro.2020.02.009
62. Li C, Xiong Y, Zhou Z, et al. Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phase II study. *Med Oncol* 2014;31(12):1-6
63. Safavi AH, Mak DY, Boldt RG, et al. Stereotactic ablative radiotherapy in T1-2N0M0 small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021;160:179-86. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.07.007
64. Verma V, Simone CB, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):362-71. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.041
65. Verma V, Simone CB, Allen PK, et al. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer* 2017;18(6):675-681.e1. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.03.009
66. Verma V, Hasan S, Wegner RE, et al. Stereotactic ablative radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2019;131:145-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.12.006
67. Mercier SL, Moore SM, Akurang D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Very Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (VLS-SCLC). *Curr Oncol* 2022;30(1):100-9. DOI: 10.3390/curroncol30010008
68. Newman NB, Sherry AD, Byrne DW, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional radiotherapy for early-stage small cell lung cancer. *J Radiat Oncol* 2019;8(2):239-48. DOI: 10.1007/s13566-019-00395-x
69. Singh R, Ansinelli H, Sharma D, et al. Clinical Outcomes Following Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Stage I Medically Inoperable Small Cell Lung Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis From the RSSearch Patient Registry. *Am J Clin Oncol* 2019;42(7):602-6. DOI: 10.1097/JCO.0000000000000561
70. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890-5. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.6.890
71. Pignon JP, Arriagada R. Role of thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: quantitative review based on the literature versus meta-analysis based on individual data. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1819-20. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.11.1819
72. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, et al. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2005;6(6):355-60. DOI: 10.3816/CLC.2005.n.015
73. Corso CD, Rutter CE, Park HS, et al. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(36):4240-6. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4270
74. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5(4):592-600. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.4.592
75. Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020;152:89-95. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.012
76. Couñago F, de la Pinta C, Gonzalo S, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2021;12(3):115-43. DOI: 10.5306/wjco.v12.i3.115
77. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265-71. DOI: 10.1056/NEJM199901283400403
78. Bogart J, Wang X, Masters G, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2023;41(13):2394-402. DOI: 10.1200/JCO.2021.01.359
79. Qiu B, Li QW, Liu JL, et al. Moderately Hypofractionated Once-Daily Compared With Twice-Daily Thoracic Radiation Therapy Concurrently With Etoposide and Cisplatin in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Phase II, Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(2):424-35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.003
80. Granberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):321-31. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30742-7
81. Levy A, Hendriks LEL, Le Péchoux C, et al. Current management of limited-stage SCLC and CONVERT trial impact: Results of the EORTC Lung Cancer Group survey. *Lung Cancer* 2019;136:145-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.08.007
82. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054-60. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.071
83. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2001;12(9):1231-8. DOI: 10.1023/a:1012295131640
84. Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3823-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3181
85. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15(3):893-900. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.893
86. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1057-63. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.9793
87. Liu X, Xing H, Liu B. Current status and future perspectives of immune checkpoint inhibitors in extensive-stage small cell lung cancer. *Am J Cancer Res* 2022;12(6):2447-64.
88. Ross HJ, Hu C, Higgins KA, et al. NRG Oncology/Alliance LU005: A phase II/III randomized clinical trial of chemoradiation versus chemoradiation plus atezolizumab in limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl):TPS9082-TPS9082.