

Carcinoma no microcítico de pulmón irreseccable

Freya Bosma¹, Enrique Puertas², Ivana Sullivan^{1,3}

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital QuirónSalud, Barcelona. ³Instituto Oncológico Dr. Rosell, Quirón-Dexeus, Barcelona

Resumen

Palabras clave:

Cáncer de pulmón de célula no pequeña. Estadio III irreseccable. Quimiorradioterapia. Durvalumab.

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) en estadio III es una enfermedad compleja y heterogénea que requiere un enfoque multidisciplinario estricto a la hora de decidir el mejor abordaje. Alrededor del 30 % de estos casos se presenta como localmente avanzados / irreseccables en los que el tratamiento estándar es la combinación de quimioterapia y radioterapia, seguido de consolidación con durvalumab en aquellos pacientes que no progresen tras el tratamiento, que no presenten una contraindicación para recibir inmunoterapia y con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 %.

Abstract

Keywords:

Non-small cell lung carcinoma. Unresectable stage III. Chemo-radiotherapy. Durvalumab.

Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) is a complex and heterogeneous disease that requires a strict multidisciplinary approach when deciding the best approach. Around 30 % of these cases are locally advanced/ unresectable where the standard treatment is the combination of chemotherapy and radiotherapy, followed by consolidation with durvalumab in those patients who do not progress after treatment, who do not present a contraindication to receiving immunotherapy and in those tumors with PD-L1 expression ≥ 1 %.

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

Bosma F, Puertas E, Sullivan I. Carcinoma no microcítico de pulmón irreseccable. Rev Cáncer 2023;37(4):165-168

DOI: 10.20960/revcancer.00043

Correspondencia:

Ivana Sullivan. Instituto Oncológico Dr. Rosell.
Carrer de Sabino Arana, 5. 08028 Barcelona
e-mail: igsullivan@oncorosell.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) en estadio III es una enfermedad heterogénea y todos estos casos deben evaluarse dentro de un comité multidisciplinar para decidir el tratamiento óptimo de cada paciente (1-3). Aproximadamente el 30 % de estos estadios III serán localmente avanzados e irreseables al diagnóstico. El tratamiento estándar del CPCNP irreseable es la combinación de quimioterapia (QT) y de radioterapia (RT) seguida de durvalumab de consolidación en aquellos casos que reciben el tratamiento concomitante (QT-RTc), que no progresan una vez finalizado este, que no presentan una contraindicación para recibir inmunoterapia y cuyo tumor muestra una expresión de *programmed death-ligand 1* (PD-L1) de al menos el 1 % (4). Pero, obviamente, tanto el volumen tumoral como la extensión ganglionar linfática y la función respiratoria del paciente deben tenerse en cuenta antes de decidir el mejor abordaje (5).

DEFINICIÓN DE IRRESECABILIDAD

En CPCNP la irreseabilidad se define como aquella situación en la que, incluso después de haber realizado un tratamiento de inducción, no es posible llevar a cabo una resección completa (RO) del tumor en función de una serie de criterios clínicos y radiológicos, como la extensión tumoral, la invasión de estructuras adyacentes y el compromiso de los ganglios linfáticos mediastínicos, junto con otros factores que hacen que la resección completa sea inviable. En esta categoría se incluyen los estadios IIIB y IIIC y algunos casos de estadios IIIAN2 (N2 multiestación, enfermedad *bulky*), siempre que se confirme la irreseabilidad por un comité multidisciplinar.

TRATAMIENTO

La adición de quimioterapia concomitante o secuencial a la radioterapia radical ha demostrado aumentar la supervivencia en el CPCNP localmente avanzado (6). Un metaanálisis que incluyó seis ensayos clínicos (1205 pacientes), con un seguimiento medio de 6 años, objetivó un beneficio significativo en supervivencia de la QT-RTc sobre la secuencial (QT-RTs) (HR = 0,84; IC 95 %, 0,74-0,95; $p = 0,004$). Esto se tradujo en un beneficio absoluto de la supervivencia global (SG) del 5,7 % a los 3 años y del 4,5 % a los 5 años, a expensas, sin embargo, de un aumento de la toxicidad. Concretamente, la concomitancia se asoció a un aumento de esofagitis aguda de grado 3-4 del 4 % al 18 %, con un riesgo relativo del 4,9 (IC 95 %, 3,1-7,8; $p < 0,001$) (7). Por lo tanto, la QT-RTc se considera el tratamiento de elección en aquellos pacientes con buena clase funcional.

No obstante, en aquellos pacientes más añosos, con peor clase funcional o con mayores comorbilidades, la QT-RTs (QT de inducción seguida de RT) se considera una opción más razonable, con una tasa menor de efectos secundarios.

Quimioterapia

La elección del régimen quimioterápico ha sido un tema de discusión y dependerá tanto de la elección del especialista como de la tolerabilidad del paciente. Sin embargo, los esquemas más estudiados y ampliamente aceptados hasta la fecha involucran el doblete basado en platino, preferiblemente cisplatino con etopósido (EP), carboplatino con paclitaxel (PC), cisplatino con pemetrexed (PP) (únicamente en CPCNP no escamoso) o cisplatino con vinorelbina (VP) (8).

En un ensayo aleatorio de fase III se asignaron aleatoriamente a 200 pacientes a recibir EP frente a PC concomitante con RT, y aunque no hubo diferencias significativas en la SG entre ambos grupos, se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia en el grupo que había recibido EP (9). Por otro lado, el ensayo de fase III PROCLAIM comparó la combinación de PP con RTc seguida de pemetrexed de consolidación con EP con RTc seguido de una quimioterapia de consolidación diferente a pemetrexed. A pesar de no haber sido diseñado como un estudio de no inferioridad, ante la ausencia de diferencias significativas en términos de SG entre ambos esquemas, el tratamiento con PP se ha adoptado como una opción de tratamiento en aquellos pacientes con CPCNP de histología no escamosa (10).

Una revisión sistemática que incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados ($n = 2975$), incluyendo los dos mencionados con anterioridad, analizó doce categorías de tratamientos basados en platino en combinación con RT (cisplatino y gemcitabina, GP), cisplatino y vinorelbina (VP), cisplatino y docetaxel (DP), cisplatino y S-1 (SP), cisplatino y uracilo/tegafur (UP), cisplatino y paclitaxel/carboplatino (PC) y cisplatino y pemetrexed/carboplatino con cetuximab (PP-Cet). La comparación directa únicamente fue posible para EP frente a PC. Se observaron diferencias significativas a favor de la combinación con EP tanto en términos de SG (HR = 0,85; IC 95 %, 0,77-0,94) como de supervivencia libre de progresión (SLP) (HR = 0,66; IC 95 %, 0,47-0,92). Sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos que corroboren estos hallazgos (11).

Radioterapia

Dosis

Respecto a la dosis de RT, se aconseja una dosis total (DT) de 60-66 Gy a 2 Gy / fracción (fx) y día. No se ha demos-

trado mejoría en supervivencia con la escalada de dosis en múltiples ensayos. El ensayo RTOG 0617, que evaluaba la escalada de dosis en RT para pacientes con CPCNP irreseccable (60 frente a 74 Gy), falló en demostrar mejores resultados en control local y SG (12). Resultados similares se observaron en el ensayo RTOG 1106/ACRIN 9967 (13).

Fraccionamiento

Un metaanálisis analizó más de 2000 pacientes comparando el normofraccionamiento con diferentes esquemas hiperfraccionados (14). Allí se incluía el ensayo clínico de fase III aleatorizado CHARTWEL, en el que se objetivó una tendencia a mejoría en SG (2,5 % de beneficio), sin diferencias significativas en SLP y asociando mayor toxicidad esofágica (15).

Estudios retrospectivos comparando el normofraccionamiento con diferentes esquemas de hipofraccionamiento moderado no observaron diferencias significativas en SG (16,17).

A día de hoy, el normofraccionamiento a 2 Gy/fx al día sigue considerándose el fraccionamiento estándar. Los esquemas hipofraccionados se reservan para pacientes añosos/frágiles y en los casos en los que se evita la concomitancia.

Volúmenes de tratamiento

En 2018 la European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) publicó unas guías para la delimitación de volúmenes de tratamiento en CPCNP (18) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publicó unas guías de planificación y de administración para RT pulmonar (19).

Con base en estas guías, se aconseja emplear una tomografía computarizada (TC) de simulación con contraste yodado o tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluordesoxiglucosa/TC (PET/TC FDG) en posición de tratamiento y cuantificar el movimiento respiratorio mediante TC-4D.

Una vez se dispone del TC simulación, y con base en ICRU-83, debe delimitarse un GTVp (tumor macroscópico visible en TC) y un GTVn (adenopatías afectadas). Sobre este volumen se añade un margen isotrópico de 5-8 mm para generar el CTV (*Clinical Target Volume*), que incluirá el tejido con riesgo de enfermedad subclínica, y deberá adaptarse manualmente para excluir barreras anatómicas naturales.

A este volumen CTV se le sumará un margen de 3-5 mm para generar el PTV (*Planning Target Volume*) sobre el que se realiza la prescripción de dosis.

Tratamiento de consolidación

Hasta conocerse los resultados del ensayo clínico PACIFIC, los pacientes que completaban el tratamiento con QT-RT pasaban a controles. PACIFIC fue un ensayo clínico de fase III en el que se asignaron aleatoriamente a 713 pacientes a recibir durvalumab o placebo (hasta 12 meses), independientemente del *status* de PD-L1, tras completar el tratamiento con QT-RTc. Los resultados actualizados a 5 años demostraron un beneficio robusto y consistente en la rama con durvalumab, tanto en términos de SG (42,9 % frente a 33,4 %) como de SLP (33,1 % frente a 19 %). Se objetivaron toxicidades de grado 3-4 en el 30,5 % y en el 26,1 % de pacientes en la rama de durvalumab y de placebo, respectivamente. Este beneficio se observó en todos los subgrupos de PD-L1, si bien en un análisis *post hoc* la SG en el subgrupo con PD-L1 inferior al 1 % no fue estadísticamente significativa (HR = 1,15; IC 95 %, 0,75-1,75). No obstante, mantuvo el beneficio en SLP. Estos resultados deben tomarse con cautela, ya que el análisis se realizó en una pequeña proporción de la población del estudio ($n = 148$) y requiere una evaluación adicional antes de poder obtener conclusiones definitivas (20). Sin embargo, con base en estos análisis, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado durvalumab como tratamiento de consolidación en pacientes con CPCNP con expresión de PD-L1 ≥ 1 % (21).

A pesar del avance que supuso añadir durvalumab al esquema estándar de QT-RTc, la mayoría de los pacientes acaba progresando durante el tratamiento o una vez lo han finalizado. Es por ello que hay varios estudios en marcha que analizan distintas combinaciones de inmunoterapia con la intención de mejorar la eficacia. Un ejemplo es el estudio de fase II COAST, que evaluó la seguridad y la eficacia de durvalumab combinado con oleclumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD73, y con monalizumab, un anticuerpo anti-NKG2A humanizado. Estas combinaciones mostraron una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 30,0 % y del 35,0 %, respectivamente, el 17 % en la rama de durvalumab en monoterapia. Además, la SLP fue superior con las combinaciones en comparación con la monoterapia, tanto de durvalumab con olectumab (HR = 0,44; IC 95 %, 0,26-0,75) como de durvalumab con monalizumab (HR = 0,42; IC 95 %, 0,24-0,72). La mediana de SLP no se alcanzó en la rama de durvalumab más oleclumab. Fue de 15,1 meses en la rama de durvalumab más monalizumab y de 6,3 meses en la rama de durvalumab en monoterapia. En definitiva, ambos regímenes aumentaron la TRO y prolongaron la SLP en comparación con durvalumab en monoterapia. El perfil de seguridad fue similar en todos los grupos y consistente con los del ensayo PACIFIC. El estudio COAST es el primer estudio aleatorizado que demuestra que la optimización del tratamiento de consolidación con durvalumab es posible mediante la inmunomodulación adicional a través de la terapia combinada (22).

Actualmente hay varios ensayos clínicos que intentarán dar respuesta a varias preguntas: ¿Inmunoterapia tras QT-RT? ¿Inmunoterapia durante un año, 6 meses, hasta progresión? ¿Podemos obviar la QT? ¿Inducción seguida de QT-RT y consolidación posterior?

CONCLUSIONES

1. En el CPCNP irresecable, la QT-RTc es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con buena clase funcional. Puede plantearse la secuencialidad como alternativa razonable en aquellos pacientes más frágiles, añosos o con mayores comorbilidades.
2. Se recomienda el uso de esquemas quimioterápicos basados en platino. La elección definitiva dependerá de las preferencias tanto del especialista como del paciente, así como de las comorbilidades del paciente.
3. Se aconseja realizar la radioterapia con una dosis total de 60-66 Gy a 2 Gy/fx al día. La escalada de dosis no ha demostrado mejoría en supervivencia.
4. Se recomienda el tratamiento de consolidación con durvalumab en pacientes con CPCNP con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ que no presenten una progresión tras finalizar la QT-RTc y sin contraindicación para recibir inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv1-iv21.
2. Majem M, Hernández J, Hernando F, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2020;22:21-36.
3. Remon J, Soria JC & Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021;32:1637-42.
4. Spigel DR, Fèvre-Finn C, et al. "Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer". *J Clin Oncol* 2022;40:1301-11.
5. Putora PM, Leskow P, McDonald F, et al. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Res* 2020;6:00159-02019.
6. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17:473-83.
7. 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;28:2181-90.
8. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:1356-84.
9. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2017;28:777-83.
10. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953-62.
11. Liu T, He Z, Dang J, et al. Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019;14:55.
12. 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;38:706-14.
13. Kong FM, Hu C, Machtay M, et al. NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase II trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation). *J Clin Oncol* 2021 39(Suppl.15):8548.
14. Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-97.
15. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011;100:76-85.
16. Iocolano M, Wild AT, Hannum M, Zhang Z, et al. Hypofractionated frente a. conventional radiation therapy for stage III non-small cell lung cancer treated without chemotherapy. *Acta Oncol* 2020;59:164-70.
17. 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.
18. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018;127:1-5.
19. De Ruyscher D, Fèvre-Finn C, Moeller D, et al; Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124:1-10.
20. Spigel DR, Fèvre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:1301-11.
21. AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_1-2020-durvalumab-Imfinzi.pdf?x61259
22. Herbst RS, Majem M, Barlesi F, Carcereny E, et al. COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:3383-93.