



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MÉDICA

**Nitroglicerina más radioterapia a holocraneo
para metástasis cerebrales en pacientes
con cáncer de pulmón de células no pequeñas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE: ESPECIALISTA
EN ONCOLOGIA MÉDICA

PRESENTA:

DR. DIEGO LÓPEZ MACÍAS

TUTOR: Dr. OSCAR
GERARDO
ARRIETA
RODRIGUEZ



TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

II. ANTECEDENTES

El CPCNP es el tipo más frecuente de cáncer en el mundo (1). Las MC son las complicaciones neurológicas más frecuentes relacionadas a CPCNP, y se presentarán en algún momento de la enfermedad hasta un 20% al 40%, lo cual conllevará a mal pronóstico (2,3). Los pacientes con mutación de ALK presentan hasta un 80% de MC, mientras que los que presentan mutación de EGFR hasta un 60% (4).

Solo un grupo seleccionado de CPCNP con una metástasis única o pequeñas lesiones son candidatos a tratamiento quirúrgico o con SBRT. El tratamiento estándar para múltiples lesiones metastásicas es la RTH. Aunque un 80% de los pacientes que recibe RTH responden inicialmente, un 50% progresará a la enfermedad (5).

Esto se ha relacionado con factores ambientales y genéticos, tales como hipoxia, la cual conlleva a radio-resistencia, que es la capacidad de una célula de tolerar la energía de radiación (6). Para enfrentar este problema, tal como la quimioterapia o radiosensibilizadores han demostrado leve beneficio en términos de la supervivencia libre de progresión (SLP) pero no en la supervivencia global (SG)(7)

La hipoxia ocurre en la mayoría de los tumores y juega un papel importante en la progresión tumoral (8), aparece de forma temprana en la formación tumoral participando en la formación de nuevos vasos sanguíneos y modificando los procesos metabólicos. En tumores sólidos, el incremento de la demanda metabólica de las células se ha observado que incrementa la proliferación y migración celular (8). Otros factores asociados con hipoxia incluyen microvasculatura caótica con anomalías estructurales, microcirculación heterogénea, y alteraciones en la geometría que limitan la difusión de oxígeno.

La hipoxia regula la expresión de genes que codifican para los factores de crecimiento tales como endotelina-1 (ET-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), así como genes que regulan la producción de moléculas de gas como el óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (9). También, el factor inducible de hipoxia (HIF1-alfa) es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia, funcionando como un regulador de la homeostasis de la hipoxia (10). Múltiples estudios han demostrado que la sobre-expresión de HIF1a es capaz de inducir resistencia a la quimioterapia, radioterapia y disminuyen la supervivencia global en tumores de CPCNP (11 – 14)

La administración de donadores de óxido nítrico, tal como la es nitroglicerina, reduce la resistencia del tumor relacionada a hipoxia (15). En células tumorales, incrementa la presión de oxígeno, incrementa el flujo sanguíneo, la activación del p53, y la apoptosis han mostrado un efecto sinérgico con radiación ionizante en un modelo experimental (10,16–18). En un estudio fase 2 se evaluaron pacientes con CPCNP localmente avanzado que recibieron tratamiento concomitante con quimioradioterapia y nitroglicerina, y se reportó una disminución de los niveles de VEGF y se asociaron con incremento en la supervivencia global

($p = 0.043$) (10,17,19). Sin embargo, en un estudio fase II la adición de nitroglicerina a la quimio-radioterapia no mostró beneficio en la SG en pacientes con CPCNP (20). Por lo tanto, el estudio evaluó si la adición de la NGT transdermica a la RTH en pacientes con CPCNP con MC puede tener un impacto en la SLP y la SG como objetivos primarios, y como objetivos secundarios la tasa de control de la enfermedad y las TRO.

JUSTIFICACIÓN:

No existen estudios acerca del uso de nitroglicerina junto con radioterapia a holocráneo en el tratamiento de metastasis cerebrales en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Este estudio dará información sobre si existe beneficio en administrar nitroglicerina, como se ha observado en estudios previos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El pronóstico de los pacientes con CPCNP y metastasis cerebrales continua siendo pobre, con una mediana de supervivencia de 6 meses. Aproximadamente el 10% de los pacientes se presentará con metastasis cerebrales al momento del diagnóstico. De los pacientes con metástasis cerebrales, un 40 % - 50% es secundario a cáncer de pulmón. Aproximadamente un 16 al 20% desarrollarán metástasis cerebrales durante la enfermedad. La incidencia incrementa hasta un 50% - 60% cuando presentan mutaciones en EGFR y ALK

El tratamiento estándar es con radioterapia a holocráneo, los agentes quimioterapéuticos y radiosensibilizadores no han demostrado incrementar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión. El uso de generadores de oxido nítrico podría evitar la radio resistencia y potenciar su efecto. En caso de ser positivo el estudio, el uso de nitroglicerina contribuirá a mejorar la calidad de vida y podrá tener un impacto potencial en otros tumores metastásicos a SNC tratados con radioterapia.

HIPOTESIS.

La Nitroglicerina aumentará la tasa de respuesta objetiva y el control local de la radioterapia total a cráneo, en pacientes con metástasis debido a tumores sólidos con un incremento en las tasas de respuesta del 80%.

La Nitroglicerina aumentará la perfusión de las metástasis, aumentará la supervivencia libre de progresión a SNC y supervivencia global media en los pacientes con enfermedad cerebral metastásica tratados con radioterapia total a cráneo y Nitroglicerina en un 30%.

OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar las tasas de respuesta radiológicas objetivas y el control local entre los pacientes con enfermedad cerebral metastásica tratados con radioterapia total a

cráneo agregando Nitroglicerina transdérmica concomitante, con respecto a los pacientes tratados sólo con radioterapia total a cráneo mediante χ^2 y t de student.

SECUNDARIOS

1. Determinar la supervivencia libre de progresión a SNC y supervivencia media global en los pacientes con enfermedad cerebral metastásica tratados con radioterapia total a cráneo y Nitroglicerina vs radioterapia total a cráneo mediante la prueba de Kaplan Meier y log rank al termino del estudio
2. Medir la Perfusión tumoral antes, al terminar radioterapia y posterior a 8 semanas, para observar la respuesta al tratamiento mediante promedios, desviaciones estándar y varianzas.
3. Evaluar la toxicidad asociada al tratamiento mediante el CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versión 4.0 para gradificar los eventos adversos del tratamiento

MATERIAL Y MÉTODOS.

UNIVERSO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y metástasis a sistema nervioso central, los cuales serán divididos en dos grupos: Control y Experimental. Serán aleatorizados de acuerdo a una tabla de números aleatorios obtenidos por computadora, en subgrupos con el fin de que se encuentren equilibrados.

METODOLOGÍA.

A los pacientes del grupo Experimental se les colocaran parches de 36 mg de Nitroglicerina transdérmica con liberación de 10 mg en 24 horas, por 24 horas con intervalo de descanso de 12 horas (para evitar la saturación de receptores) de lunes a viernes durante el tratamiento con Radioterapia (30 Gy en 10 fracciones, es decir, 10 días de tratamiento). El grupo control solo recibirá radioterapia total a cráneo a mismas dosis y con mismo esquema. A todos los pacientes se les realizaran exámenes de laboratorio una vez por semana y visita médica. Se realizara Resonancia magnética de cráneo previo a tratamiento, durante el tratamiento (1 semana), al término del tratamiento y a los 8 semanas posterior al término de tratamiento, los estudios de imagen se llevaran a cabo en un equipo Signa HDxt 1.5 T scanner (GE Healthcare).

Se incluyen secuencias convencionales en múltiples planos, T1, T2, T2 Flair, Eco de gradiente, Difusión, adquisición volumétrica en plano axial T1 Spoiled Gradient recalled (SPGR), sin contraste y posterior a este (Gadolinio). Se medirá perfusión cerebral mediante secuencia eco-planar con los siguientes parámetros: multifase (25 - 45 fases) con un tiempo de adquisición de 1:10, con una PSI de 5 y un caudal de 5; con un volumen de 15ml de gadolinio (+) 20ml de solución salina a una velocidad de 5ml/segundo.

Se evaluará la respuesta terapéutica a la radioterapia mediante resonancia magnética con base en los criterios de RECIST 1.1 a las 8 semanas de haber concluido el tratamiento. Se determinará la supervivencia media libre de enfermedad con datos clínicos y radiológicos, seguimiento convencional (estudio

de imagen y consulta médica cada mes) y se determinará la supervivencia global de los pacientes como objetivos secundario, así como la perfusión tumoral previo, durante y al término del tratamiento mediante resonancia magnética con administración de contraste intravenoso.

Se realizará cuantificación de los eventos adversos durante cada visita durante el tratamiento mediante el CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versión 4.0 para gradificar los eventos adversos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron utilizadas mediante medias o medianas aritméticas, de acuerdo a la desviación estándar o el rango intercuartil para propósitos descriptivos de acuerdo a la distribución normal de la información empleando la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas usadas con frecuencias y porcentajes. Para resultados dicotómicos (i.e. la TROI, TCR) y el porcentaje fueron presentadas con un IC 95%. Las comparaciones inferenciales fueron realizadas usando la prueba de T- o la ANOVA en dos vías para variables continuas y con la prueba de U Mann-Whitney o la prueba de Kruskal- Wallis, de acuerdo a la distribución de los datos y al número de grupos.

La prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher fueron usadas de acuerdo a la significancia estadística o variables categóricas. Para evaluar el efecto del tratamiento y de los objetivos secundarios (SG, y SLPI) se utilizaron variables univariadas para el análisis de supervivencia. El tiempo al evento fue estimado usando el método de Kaplan- Meier, y la comparación entre los subgrupos fueron analizados usando la prueba de log-rank test. Para el análisis de la curva de supervivencia, , todas las variables se dicotomizaron de acuerdo a la mediana. Posterior a que se utilice el análisis del modelo de regresión de Cox multivariado y los HR se calcularon utilizando el correspondiente IC 95% como medida de asociación. Las variables clínicamente y estadísticamente significativas y borderline ($p < .10$) fueron incluidas para el ajuste del modelo de regresión de Cox multivariado, mientras que las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier fueron utilizadas para la supervivencia. El análisis estadístico fue significativo utilizando una $p < 0.05$ usando la prueba a 2 colas, El SPSS (SPSS Inc. Chicago, Ill, USA) y la versión de Stata versión 15 se usaron para el análisis estadístico.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Pacientes

Se elegirán pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con el diagnóstico tumor sólido con enfermedad metastásica a SNC. Los criterios de inclusión serán:

- Tumor sólido con metástasis a SNC y las siguientes características: por lo menos una metástasis medible por RMN mayor de 4 cm o localizada en el mesencéfalo o tallo cerebral (no candidato a radiocirugía).
- Edad mayor de 18 años
- Ambos sexos.

- No recibir tratamiento vasodilatador como bloqueadores de los canales de calcio.
- Estado funcional según el ECOG menor o igual a 2.
- Expectativa de vida mayor a 8 semanas de acuerdo a estado funcional e índice de Karnofsky
- No presentar alteraciones en la función renal (depuración mayor de 50%), hepática (bilirrubinas séricas, ALT y AST menor de 2 veces su valor normal).
- Conteo de leucocitos mayores de 1.500, hemoglobina mayor de 10 y plaquetas mayores de 100,000.
- No antecedentes de cardiopatía isquémica y electrocardiograma normal.

Los criterios de exclusión serán:

- Conocido alérgico a la Nitroglicerina o que presente alguna contraindicación para su uso (cardiopatía, glaucoma, uso de inhibidores de fosfodiesterasa, hipotensión grave manifestada por presión sistólica menor a 90 mmHg).
- Embarazadas.
- Incapacidad para obtener reporte histopatológico del primario.
- Pacientes con enfermedad susceptibles a tratamiento con radiofrecuencia.
- Esperanza de vida menor de 8 semanas.
- Intolerancia al tratamiento con radioterapia.
- Carcinomatosis meníngea corroborada por estudio citopatológico.

Y los criterios de eliminación serán:

- Pacientes que no desean continuar con el estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes firmaran la carta de consentimiento informado. En caso de desviación del protocolo será informado al comité de ética de esta institución para realización de modificaciones que se consideren pertinentes.

RESULTADOS

Un total de 110 pacientes fueron evaluados para participar en este estudio, solo 96 pacientes fueron analizados. Cincuenta pacientes recibieron RTH y 46 pacientes RTH + Nitroglicerina transdérmica (Figura 1). Las características de 96 pacientes fueron resumidas en la tabla 1. No se encontraron diferencias en las características clínicas como sexo, edad, tabaco, ECOG, estado funcional, estatus de EGFR. A pesar de la aleatorización se encontró una leve diferencia en la proporción de pacientes en el brazo control que mostró un RPA I, II y III (87.5%, 47.7% y 100% vs 12.5, 52.3% y 0%; $p=0.038$).

Todos los pacientes con metastasis pulmonares tienen diagnóstico de adenocarcinoma al momento del diagnóstico. De acuerdo al tratamiento, 45.7%

recibieron QT en el grupo de RTH y 54.3% en el grupo de RTH + NGT. El tratamiento con TKI fue de 58.3% en el grupo de RTH y 41.7% en el grupo de RTH + NGT. No hubo diferencias entre las primeras líneas de tratamiento.

Table 1

	RTH (n= 50)	RTH + NGT (n= 46)	p-Value
Sexo, %(n)			
Femenino	58.0 (29)	42 (21)	
Masculino	45.7 (21)	54.3 (25)	0.307
Edad (años)			
Mean (Std. Dev.) ^a			
<60	58.1 (25)	41.9 (18)	
60+	47.2 (25)	52.8 (28)	0.311
Exposición a tabaco, %(n)			
Ausente	52.8 (28)	47.2 (25)	
Presente	51.2 (22)	48.8 (21)	1.0
Exposición a humo de leña, %(n)			
Ausente	48.2 (27)	51.8 (29)	
Presente	57.5 (23)	42.5 (17)	0.412
ECOG^b estadofuncional, %(n)			
0-1	86.0 (43)	87.0 (40)	
2+	14.0 (7)	13.0 (6)	0.420
RPA^c, %(n)			
I	87.5 (7)	12.5 (1)	
II	47.7 (41)	52.3 (45)	
III	100 (2)	0 (0)	0.038
Mutación EGFR^d, %(n)			
wild-type	51.5 (17/43)	48.5 (16/37)	
EGFR (+)	55.3 (26/43)	44.7 (21/37)	0.821
Metastasis cerebrales, %(n)			
Ausente	55.8 (29)	44.2 (23)	
Presente	46.5 (20)	53.5 (23)	0.414
Pulmón contralateral, %(n)			
Absent	56.3 (40)	43.7 (31)	
Present	37.5 (9)	62.5 (15)	0.156
Metastasis hepática, %(n)			
Absent	53.1 (43)	46.9 (38)	
Present	42.9 (6)	57.1 (8)	0.568

Abreviaciones: ^aStandard deviation, ^bEuropean Cooperative, ^cEuropean Cooperative,

Tasas de respuesta objetiva y Tasas de control de la enfermedad mediante respuesta radiográfica.

Los factores asociados con las TRO de acuerdo a las de acuerdo a los respondedores o los no respondedores se resumieron en la Tabla 2. Las TROI fueron estadísticamente mayor en pacientes que recibieron RTH + NGT en comparación que aquellos pacientes que recibieron RTH (56.6 vs. 43.5%, $p=0.024$). Sin embargo, las TCE fueron similares entre los dos grupos (91.8% vs. 97.8%, $p=0.363$).

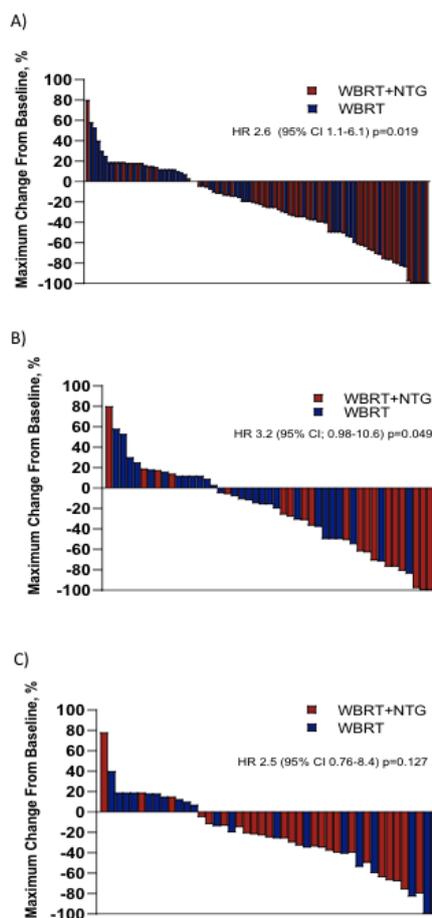
Tabla 2 factores univariados y multivariados asociados a las TRO

	Respondedores	Non-respondedores	p-Value	HR (95% CI)	p-Value	HR (95% CI)	p-value
Sexo, %(n)							
Femenino	36 (18)	64 (32)					
Masculino	53.3 (24)	46.7 (21)	0.102	0.380 (0.11-1.3)	0.125		
Edad (Years)							
Mean (Std. Dev.) ^a	62.1 (9.44)	57.6 (13.1)	0.120	0.967 (0.93-1.03)	0.070	0.071 (0.93-1.0)	0.124
<60	39.5 (17)	60.5(26)					
60+	48.1 (25)	51.9 (27)	0.416	0.710 (0.25-1.96)	0.510		
Exposición a tabaco, %(n)							
Ausente	41.5 (22)	58.5 (31)					
Presente	47.6 (20)	52.4 (22)	0.678	1.05 (0.29-3.77)	0.937		
Exposición a humo de leña, %(n)							
Ausente	40 (22)	60 (33)					
Presente	50 (20)	50(20)	0.404	0.477 (0.15-1.42)	0.186		
ECOG^b estado funcional, %(n)							
0-1	44.6 (37)	55.4 (46)					
2+	41.7 (5)	58.3 (7)	1.0	1.5 (0.28-8.3)	0.618		
RPA^c, %(n)							
I	12.5 (1)	87.5 (7)					
II	48.2 (41)	51.8 (44)					
III	0.0 (0)	100 (2)	0.067	0.383 (0.05-2.8)	0.347		

EGFR^d mutación, %(n)							
wild-type	43.8 (14)	56.3 (18)					
EGFR (+)	46.8 (22)	53.2 (25)	0.822	0.633 (0.20-1.93)	0.423		
Metástasis ósea, %(n)							
Ausente	46.2 (24)	53.8 (28)					
Presente	40.5 (17)	59.5 (25)	0.677	1.180 (0.35-3.9)	0.788		
Pulmón contralateral, %(n)							
Ausente	44.3 (31)	55.7 (39)					
Presente	41.7 (10)	58.3 (14)	1.0	1.191 (0.36-3.8)	0.773		
Metastasis hepática, %(n)							
Ausente	46.3 (37)	53.8 (43)					
Presente	28.6 (4)	71.4 (10)	0.256	1.707 (0.37-7.85)	0.429		
Grupo de tratamiento							
RTH	32.7 (16)	67.3 (33)					
RTH + NGT	56.5 (26)	43.5 (20)	0.024	0.305 (0.11-0.84)	0.022	0.403 (0.173-904)	0.035

Abreviaciones: ^aStandard deviation, ^bEuropean Cooperative, ^cEuropean Cooperative,

El waterfall plot muestra la mayor respuesta radiográfica para los pacientes tratados con RTH + NGT (rojo) en comparación con RTH (azul) (HR 2.6 (95% CI 1.1-6.1) p=0.019). Adicionalmente, cuando los pacientes se dividieron de acuerdo a los estados de EGFR se encontró que incrementaban las TROI en pacientes con EGFR (+) y tratados con RTH + NGT (HR 3.2 (95% CI; 0.98-10.6) p=0.049). No hubo diferencias en pacientes con EGFR wild type (HR 2.5 (95% CI 0.76-8.4) p=0.127). **Figura 2 A, B, C.**



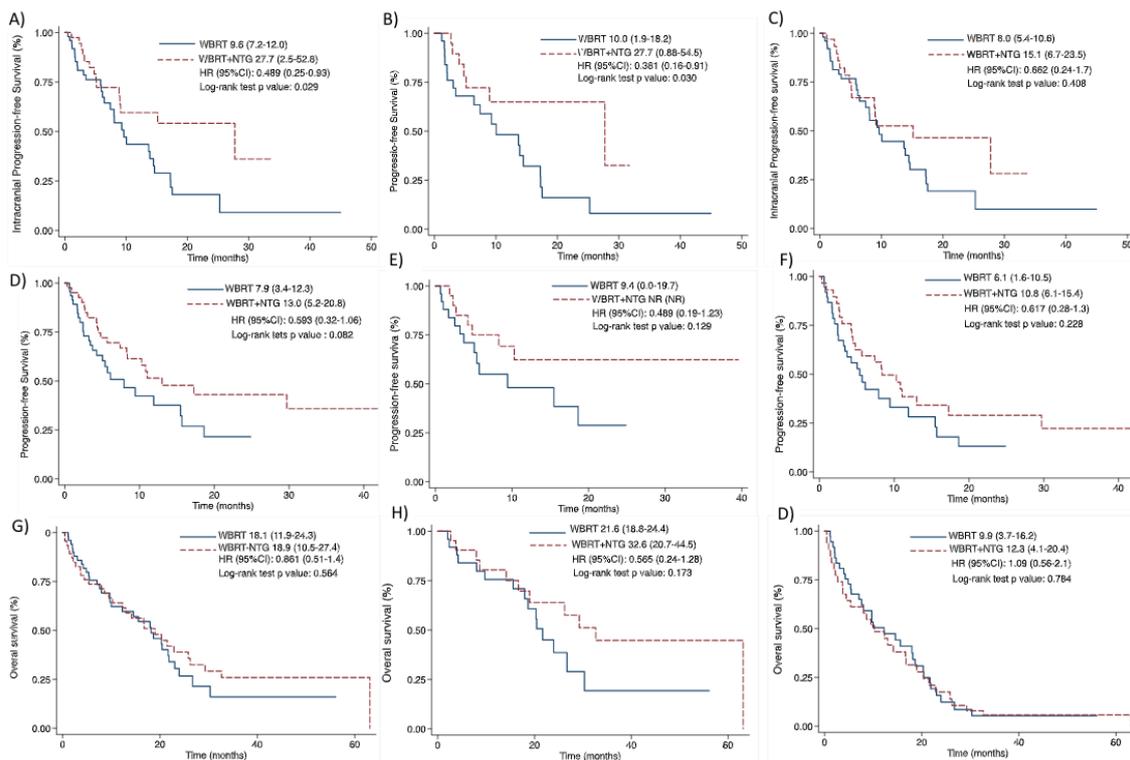
Factores asociados con la supervivencia libre de progresión intracraneana

La mediana de SLPIC fue de 13.6 meses. En el análisis univariado las características asociadas fueron supervivencia fueron mejores con el RPA II (10.3 vs. 1.6 p=0.008), con la RTH + NGT (27.7 vs. 9.6 meses p=0.026). En el análisis multivariado, la adición de NGT se asocio con menor progresión intracranial 0.470 (95% IC 0.24-0.89 p=0.021) (**Tabla 3**). Reportamos un incremento en la SLPI en pacientes con mutación de EGFR positivo y RTH+ NGT (27.7 vs 10 meses p=0.030) comparado con la RTH. No hubo diferencias en los grupos con EGFR wild-type. **Figures 3 B and C.**

Factores asociados con la supervivencia libre de progresión

La mediana de SLP fue de 10.8 meses para toda la población. La mediana de meses con QT fue de 6.6 meses (95% CI, 3.0-10.1) y por TKI fue 16.2 meses (95% CI, 11.6-21.7). Las características asociadas con la SLP fueron RPA II (11.0 vs. 6.1 vs. 0.118 meses; p<0.001) y mutación de EGFR (18.6 vs. 7.9 meses; p=0.039). Los factores asociados con progresión fueron mutación de EGFR 0.47 (0.25-0.87; p= 0.016) y RTH + NGT 0.519 (0.027-0.098; p=0.043) (**Tabla 3**). No se encontró diferencias de acuerdo al estatus de SLP y el estatus de EGFR. **Figuras 3 E and F.**

Ausente	9.0 (6.5-11.5)		10.2 (3.6-16.8)		18.9 (12.0-25.9)
Presente	15.2 (0.42-30.1)	0.985	11.0 (6.7-15.3)	0.880	18.6 (14.7-22.5)
Metástasis hepática, %(n)					
Ausente	13.6 (7.5-19.8)		11.0 (6.0-16.0)		18.9 (15.3-22.6)
Presente	8.09 (6.6-9.5)	0.292	9.4 (6.5-15.0)	0.718	7.0 (0.0-16.0)



Evaluación de los efectos adversos de acuerdo al brazo terapéutico.

La toxicidad más frecuente en el grupo de RTH fue cefalea (38.4%), seguida de hipotensión (26.1%) y astenia (26%), mientras que en el grupo de RTH +NGT fue hipotensión (29.5%), cefalea (27.3%) y náusea (27.3%). En el grupo de RTH, los efectos adversos fueron grado ≥ 3 fue cefalea (4.3%), hipotensión (2.2%), y vómito (2.2%). Mientras que el grupo de RTH + NGT fue leucopenia, neutropenia y disfunción renal, con una incidencia de 2.3% en eventos adversos. Finalmente, el grupo de RTH present vómito como evento adverso significativo (18.2% vs. 6.5%, $p = 0.016$). No hubo diferencias en otras toxicidades. **Tabla 4**

Tabla 4 . Incidencia de eventos adversos por brazo terapeutico

Brazo	RTH					RTH + Nitroglicerina					Diff. %Diff.	
	Total	G1	G2	G3	G4	Total	G1	G2	G3	G4	p-Value	Grade p-Value
Astения	26.0 (12/46)	21.7 (10/46)	4.3 (2/46)	0 (0)	0 (0)	20.5 (9/44)	13.6 (6/44)	6.8 (3/44)	0 (0)	0	0.693	0.557
Leucopenia	4.3 (2/46)	4.3 (2/46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (2/44)	2.3 (1/44)	0 (0)	2.3 (1/44)	0	1.000	0.513
Neutropenia	4.3 (2/46)	4.3 (2/46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1/44)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1/44)	0	1.000	0.227
Anemia	6.5 (3/46)	4.3 (2/46)	2.2 (1/46)	0 (0)	0 (0)	6.8 (3/44)	2.2 (1/46)	2.3 (1/44)	0 (0)	0	1.000	0.998
Thrombocitopenia	2.2 (1/46)	2.2 (1/46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (2/44)	4.5 (2/44)	0 (0)	0 (0)	0	0.531	0.531
Nausea	13.0 (6/46)	10.9 (5/46)	2.2 (1/46)	0 (0)	0 (0)	27.3 (12/44)	22.7 (10/44)	4.5 (2/44)	0 (0)	0	0.092	0.241
Vomito	6.5 (3/46)	4.3 (2/46)	2.2 (1/46)	0 (0)	0 (0)	22.7 (10/44)	18.2 (8/44)	4.5 (2/44)	0 (0)	0	0.016	0.055
Diarrea	15.2 (7/46)	13.0 (6/46)	2.2 (1/46)	0 (0)	0 (0)	11.4 (5/44)	11.4 (5/44)	0 (0)	0 (0)	0	0.759	0.592
Anorexia	0.0 (0/0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.0 (0/0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Toxicidad cardiaca	0.0 (0/0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.0 (0/0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Falla renal	0.0 (0/0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1/44)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1/44)	0	0.489	0.489
Neuropatia	8.7 (4/46)	8.7 (4/46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (4/44)	9.1 (4/44)	0 (0)	0 (0)	0	1.000	1.000
Cefalea	34.8 (16/46)	21.7 (10/46)	4.3 (2/46)	4.3 (2/46)	4.3 (2/46)	27.3 (12/44)	20.5 (9/44)	6.8 (3/44)	0 (0)	0	0.442	0.370
Hipotensión	26.1 (12/46)	10.9 (5/46)	13.0 (6/46)	2.2 (1/46)	0 (0)	29.5 (13/44)	27.3 (12/44)	2.3 (1/44)	0 (0)	0	0.714	0.056

DISCUSION

Las MC son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer de pulmón. Aproximadamente, un 10% de los pacientes tendrán MC al momento del diagnóstico, y hasta un 50% desarrollarán MC en la evolución de la enfermedad (21). Además, los pacientes con mutación de EGFR y rearreglo de ALK presentarán hasta un 60 – 80% de MC al momento del diagnóstico (4). La RTH es el tratamiento estándar para pacientes que presentan múltiples lesiones. A pesar de la reducción significativa de los tumores, eventualmente la mayoría de los pacientes desarrollarán recurrencia y desarrollo de radioresistencia (22). La hipoxia es el mecanismo más común de radioresistencia y falla al tratamiento. (23). Estrategias alternativas incluyen co-administración de radiosensibilizadores de células hipoxicas, tales como los donadores de óxido nítrico, que redistribuyen el flujo sanguíneo al tumor, incrementando el flujo sanguíneo y disminuyendo la hipoxia. (24,25). Por lo tanto, la adición de NGT al tratamiento estándar con RTH en pacientes con CPCNP EC IV y MC representa un concepto biológico de cooperación.

A pesar de la aleatorización, los resultados mostraron un leve incremento de la proporción de RPA I y RPA III en el grupo control (7 vs.1 and 2 vs 0). Sin embargo, este efecto puede ser explicado debido a un número pequeño de pacientes en ambos grupos. Por otro lado, el RPA II se asoció a un incremento en

la SLPI y SLP ($p=0.008$ and $p<0.001$, respectivamente). Algunos estudios intentaron demostrar el uso de RPA como factor predictor de respuesta a la RTH y a los tratamientos con radiocirugía estereotáctica (SRS), pero estos resultados son controversiales.

El estudio QUARTZ no mostró beneficio en cualquier clase de RPA cuando recibieron tratamiento con RTH en combinación con dexametasona o mejor soporte médico. Una limitación del estudio QUARTZ es que se reclutó un 94% con pobre pronóstico.

Sin embargo, se sugiere un potencial beneficio para la supervivencia de la RTH en pacientes con buen estado funcional y control del primario de CPCNP (26).

En otro estudio, el RPA I y II se asociaron a factores pronósticos para la SG y RPA II fue un factor de buen pronóstico independiente a la cirugía de SNC antes de la RTH (27). En un estudio previo, se reportó que el RPA I y el RPA II fueron factores asociados a mejor TRO en pacientes que recibieron temozolamida más RTH (28)

Se encontró que los pacientes tratados con RTH + NGT tuvieron una TRO en el grupo respondedor (56.5 vs 43.5, $p=0.024$) y SLPI (27.7 vs 9.6, meses $p=0.026$).

Sin embargo, no se reportaron diferencias en la SLP ($p=0.082$) ni SG ($p=0.56$).

Esto es consistente con un estudio fase 2 previo, donde se reportó que la quimioterapia y radioterapia más nitroglicerina alcanzan unas tasas de respuesta parcial de hasta un 63% en pacientes con CPCNP localmente avanzadas. También, esto se asoció a incremento en la SLP y SG con tasas de respuesta de un 51.3% a los dos años (29). En otro estudio se evaluó las tasas de respuesta posterior al tratamiento con paclitaxel-carboplatino-bavacizumab con o sin NGT, no se encontraron cambios en el SUV-max, hubo una disminución significativa en el tamaño tumoral o diámetro (30). Por otro lado, la adición de nitroglicerina como radio-sensibilizador en pacientes con estadio III/IV que recibió radioterapia no mostró reducción en la hipoxia tumoral medida por PET-CT HX4 y mejorado con contraste dinámico. No hubo correlación con la SG y los parámetros del paciente con tumores hipoxicos tuvieron peor pronóstico ($p = 0.029$)(31).

En la población de este estudio, hubo una alta proporción de mutaciones de EGFR hasta un 35%, incrementando el riesgo de desarrollar MC. De acuerdo a esto, se realizó un sub-análisis de la mutación de EGFR. Los resultados mostraron que los pacientes con EGFR (+) tienen una TRO ($p=0.024$) y SLPI ($p=0.026$) al agregar NGT a la RTH. Algunos estudios mostraron beneficio en respuesta a las mutaciones de EGFR tratadas con RTH (32). La administración de RTH y TKI en pacientes con múltiples mC alcanzaron mayores tasas de respuesta a la SLPI comparada con EGFR -TKI únicamente (33–35). Este efecto fue debido a que se presenta una ruptura en la membrana hematoencefálica (BBB) llevando a incremento en la permeabilidad del fármaco (36,37). Por otro lado, la señalización del EGFR ha sido implicado en la resistencia asociada a hipoxia a la radiación o quimioterapia. Estudios *in vitro* han mostrado que la hipoxia y el EGFR son capaces de regular mediante dos vías. Las líneas celulares mediante condiciones bajas de O₂ inducen expresión del EGFR a

través del factor de respuesta de crecimiento temprano (Egr – 1), y EGFR que promueven la señalización de supervivencia mediante la vía de PI3K y MAPK cinasa bajo condiciones de hipoxia (38).

La TROI en la población de pacientes con mutación de EGFR se pueden explicar debido a la adición de NGT porque se estabilizan las condiciones de hipoxia al disminuir la expresión de niveles de HIF-1a, resultando en una baja expresión de TGF- α llevando a la inhibición de la vía de EGFR (39), debido a un efecto sinérgico de WBRT y TKI. Otro mecanismo de acción de la NGT es la sobre adaptación de las células efectoras inmunes, a través de la inhibición de HIF1- α y sobre-expresión de PD-L1 (40–42). El óxido nítrico induce infiltración de células dendríticas induciendo la regulación a la alta de linfocitos T y activación de macrófagos.

También, el ON induce supresión de las células T mediante las células supresoras derivadas mieloides (MDSC) (43,44).

También la radioterapia induce muerte celular, y consecuentemente, la liberación de citocinas pro-inflamatorias, quimiocinas, antígenos tumorales, que mejoran la inmunogenicidad (42). La reprogramación del microambiente tumoral induce la infiltración de células dendríticas al inducir una regulación a la alta de los linfocitos T que producen regresión de las metastasis (43,44).

El uso de nitroglicerina fue un tratamiento seguro. Los efectos adversos más comunes asociados con la nitroglicerina son cefalea, mareo, hipotensión postural y taquicardia (41). En relación al tratamiento, se observó un incremento en la toxicidad de 3 eventos relacionados entre los pacientes que recibieron RTH más NGT, los cuales fueron hipotensión, cefalea y náusea. Sin embargo, el perfil de toxicidad fue bien tolerado, y ningún paciente requirió discontinuación.

El perfil de toxicidad fue como previamente reportado, donde los pacientes tratados con nitroglicerina presentaron cefalea (20%) e hipotensión (2.9%) (41). También, el estudio combinó la nitroglicerina y la quimioterapia basada en platino, previamente reportados como cefalea, hipotensión y síncope como los principales eventos adversos (45). En otro estudio, la combinación de evofosfámido con pemetrexed demostró eventos adversos grado 3 en neutropenia (13%), anemia (10%), y astenia (6%). También, un 13.5% de los pacientes se discontinuaron por presentar altos eventos adversos. La NGT incrementó la respuesta con eventos adversos manejables. Hubo algunas limitaciones como pocos pacientes, estudio abierto.

CONCLUSION

La adición de NGT a RTH mejora las TROI y la SLPI en pacientes con MC en pacientes con CPCNP. Hasta el momento, este es el primer estudio que reportó resultados favorables en pacientes con mutación de EGFR que recibieron NGT más RTH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2018;68:394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
2. Dropcho EJ. Neurologic complications of lung cancer. 2014. page 335–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040863000229>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2018;68:7–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040863000229>
4. AR T, RS P. Prognostic Factors and Survival Outcomes of Lung Cancer Patients with Brain Metastasis: Experience of a Tertiary Cancer Centre. *Journal of Brain Tumors & Neurooncology*. 2016;01.
5. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014;32:3810–6. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.2909>
6. Huber SM, Butz L, Stegen B, Klumpp D, Braun N, Ruth P, et al. Ionizing radiation, ion transports, and radioresistance of cancer cells. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2013;4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2013.00212/abstract>
7. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N. Radiotherapeutic management of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2005;31:256–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737205000812>
8. Berghoff AS, Preusser M. The inflammatory microenvironment in brain metastases: potential treatment target? *Chinese clinical oncology* [Internet]. 2015;4:21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112807>

9. Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis* [Internet]. 2018;7:10. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41389-017-0011-9>
10. Liu Y, Christou H, Morita T, Laughner E, Semenza GL, Kourembanas S. Carbon Monoxide and Nitric Oxide Suppress the Hypoxic Induction of Vascular Endothelial Growth Factor Gene via the 5' Enhancer. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1998;273:15257–62. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.273.24.15257>
11. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes & development* [Internet]. 2000;14:1983–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950862>
12. Moeller BJ, Dreher MR, Rabbani ZN, Schroeder T, Cao Y, Li CY, et al. Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity. *Cancer Cell* [Internet]. 2005;8:99–110. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610805002254>
13. Moeller BJ, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer cell* [Internet]. 2004;5:429–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15144951>
14. Moeller BJ, Dewhirst MW. Raising the Bar: How HIF-1 Helps Determine Tumor Radiosensitivity. *Cell Cycle* [Internet]. 2004;3:1105–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.3.9.1099>
15. Hagen T. Redistribution of Intracellular Oxygen in Hypoxia by Nitric Oxide: Effect on HIF1. *Science* [Internet]. 2003;302:1975–8. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1088805>
16. Huang LE, Willmore WG, Gu J, Goldberg MA, Bunn HF. Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activation by carbon monoxide and nitric oxide. Implications for oxygen sensing and signaling. *The Journal of biological chemistry* [Internet]. 1999;274:9038–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10085152>
17. Jarry A, Charrier L, Bou-Hanna C, Devilder M-C, Crussaire V, Denis MG, et al. Position in cell cycle controls the sensitivity of colon cancer cells to nitric oxide-dependent programmed cell death. *Cancer research* [Internet]. 2004;64:4227–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205335>
18. Korde Choudhari S, Chaudhary M, Bagde S, Gadbail AR, Joshi V. Nitric oxide and cancer: a review. *World Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2013;11:118. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-11-118>
19. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, Gadbail AR, Joshi V. Nitric oxide and cancer: a review. *World journal of surgical oncology* [Internet]. 2013;11:118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718886>
20. Reymen BJT, van Gisbergen MW, Even AJG, Zegers CML, Das M, Vegt E, et al. Nitroglycerin as a radiosensitizer in non-small cell lung cancer: Results of a prospective imaging-based phase II trial. *Clinical and Translational Radiation Oncology* [Internet]. 2020;21:49–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405630819301156>
21. AR T, RS P. Prognostic Factors and Survival Outcomes of Lung Cancer Patients with Brain Metastasis: Experience of a Tertiary Cancer Centre.

- Journal of Brain Tumors & Neurooncology [Internet]. 2016;01. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/prognostic-factors-and-survival-outcomes-of-lung-cancer-patients-with-brain-metastasis-experience-of-a-tertiary-cancer-centre-jbtn-1000106.php?aid=70323>
22. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews* [Internet]. 2005;31:256–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951117>
 23. Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *Journal of radiation research* [Internet]. 2016;57 Suppl 1:i90–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26983987>
 24. Lipton A. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. *Supportive cancer therapy* [Internet]. 2007;4:92–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632473>
 25. Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. *Advanced drug delivery reviews* [Internet]. 2013;65:71–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088862>
 26. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, . *Lancet* (London, England). 2016;388:2004–14.
 27. Tsakonas G, Hellman F, Gubanski M, Friesland S, Tendler S, Lewensohn R, et al. Prognostic factors affecting survival after whole brain radiotherapy in patients with brain metastasized lung cancer. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) [Internet]. 2018;57:231–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984492>
 28. Gamboa-Vignolle C, Ferrari-Carballo T, Arrieta Ó, Mohar A. Whole-brain irradiation with concomitant daily fixed-dose temozolomide for brain metastases treatment: a randomised phase II trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* [Internet]. 2012;102:187–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257825>
 29. Arrieta O, Blake M, de la Mata-Moya MD, Corona F, Turcott J, Orta D, et al. Phase II study. Concurrent chemotherapy and radiotherapy with nitroglycerin in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* [Internet]. 2014;111:311–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836861>
 30. de Jong EEC, van Elmpot W, Leijenaar RTH, Hoekstra OS, Groen HJM, Smit EF, et al. [18F]FDG PET/CT-based response assessment of stage IV non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with or without nitroglycerin patches. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [Internet]. 2017;44:8–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3498-y>

31. Reymen BJT, van Gisbergen MW, Even AJG, Zegers CML, Das M, Vegt E, et al. Nitroglycerin as a radiosensitizer in non-small cell lung cancer: Results of a prospective imaging-based phase II trial. *Clinical and translational radiation oncology* [Internet]. 2020;21:49–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32021913>
32. Lee H-L, Chung T-S, Ting L-L, Tsai J-T, Chen S-W, Chiou J-F, et al. EGFR mutations are associated with favorable intracranial response and progression-free survival following brain irradiation in non-small cell lung cancer patients with brain metastases. *Radiation Oncology* [Internet]. 2012;7:181. Available from: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-7-181>
33. Jiang T, Min W, Li Y, Yue Z, Wu C, Zhou C. Radiotherapy plus EGFR TKIs in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: an update meta-analysis. *Cancer medicine* [Internet]. 2016;5:1055–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990668>
34. Chen Y, Yang J, Li X, Hao D, Wu X, Yang Y, et al. First-line epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor alone or with whole-brain radiotherapy for brain metastases in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Cancer science* [Internet]. 2016;107:1800–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27627582>
35. Chen C-H, Lee H-H, Chuang H-Y, Hung J-Y, Huang M-Y, Chong I-W. Combination of Whole-Brain Radiotherapy with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Improves Overall Survival in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *Cancers* [Internet]. 2019;11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31370314>
36. Cao Y, Tsien CI, Shen Z, Tatro DS, Ten Haken R, Kessler ML, et al. Use of magnetic resonance imaging to assess blood-brain/blood-glioma barrier opening during conformal radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2005;23:4127–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961760>
37. Khalifa J, Amini A, Popat S, Gaspar LE, Faivre-Finn C, International Association for the Study of Lung Cancer Advanced Radiation Technology Committee. Brain Metastases from NSCLC: Radiation Therapy in the Era of Targeted Therapies. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* [Internet]. 2016;11:1627–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343440>
38. Swinson DEB, O'Byrne KJ. Interactions between hypoxia and epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer* [Internet]. 2006;7:250–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512978>
39. Swinson DEB, O'Byrne KJ. Interactions Between Hypoxia and Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 2006;7:250–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730411706830>

40. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nature immunology* [Internet]. 2001;2:907–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577346>
41. Bogdan C. Regulation of Lymphocytes by Nitric Oxide. 2010. page 375–93. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-869-0_24
42. Holán V, Krulová M, Zajícová A, Pindjácová J. Nitric oxide as a regulatory and effector molecule in the immune system. *Molecular immunology* [Internet]. 2002;38:989–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12009578>
43. Wesolowski R, Markowitz J, Carson WE. Myeloid derived suppressor cells – a new therapeutic target in the treatment of cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* [Internet]. 2013;1:10. Available from: <http://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/2051-1426-1-10>
44. Jayaraman P, Parikh F, Lopez-Rivera E, Hailemichael Y, Clark A, Ma G, et al. Tumor-expressed inducible nitric oxide synthase controls induction of functional myeloid-derived suppressor cells through modulation of vascular endothelial growth factor release. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950) [Internet]. 2012;188:5365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529296>
45. Davidson A, Veillard A-S, Tognela A, Chan MMK, Hughes BGM, Boyer M, et al. A phase III randomized trial of adding topical nitroglycerin to first-line chemotherapy for advanced nonsmall-cell lung cancer: the Australasian lung cancer trials group NITRO trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* [Internet]. 2015;26:2280–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347110>