

# LA IMPORTANCIA DE LA CIRUGÍA DENTRO DEL TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CARCINOMA BRONQUIAL INDIFERENCIADO DE CÉLULAS PEQUEÑAS

J. Zapatero Gaviria, A. Golpe Gómez\*, E. Pérez Rodríguez\*, R. Peñalver Pascual, B. Baschwitz Gómez, L. Madrigal Royo, C. Casanova Macario\*, S. Domínguez Reboiras\* y J. Candelas Barrios

Servicios de Cirugía Torácica y \*Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

El tratamiento del carcinoma indiferenciado de células pequeñas ha sido muy debatido en los últimos años, planteando los autores un abordaje multidisciplinario, basado en la asociación de poliquimioterapia, radioterapia torácica y holocraneal profiláctica y cirugía radical. Tras la revisión de 18 casos en nuestra serie, entre 1978 y 1987, se encuentra una supervivencia actuarial en los casos resecados de un 23 % a los 3 años (6 % en los irresecables). Ante ello se concluye con la conveniencia de una postura agresiva para el manejo de esta enfermedad, basada en una terapéutica multidisciplinaria y donde la cirugía desempeña un papel importante en aquellos casos de enfermedad no extendida.

*Arch Bronconeumol 1990; 26: 248-251*

The relevance of surgery on the multidisciplinary treatment of nondifferentiated small cell bronchial carcinoma

The treatment of the small cell nondifferentiated carcinoma has been discussed in the last years and some authors have proposed a multidisciplinary approach based on the association of polychemotherapy, thoracic radiotherapy, prophylactic holocranial radiotherapy, and radical surgery. We have reviewed 18 cases observed between 1978 and 1987. The actuarial survival in the resected cases was 23 % after three years, whereas the nonresected cases had a survival of 6 %. These results support the concept that those patients should be treated with aggressive therapy based on multidisciplinary treatments and surgery especially in cases with nondisseminated illness.

## Introducción

El carcinoma indiferenciado de células pequeñas representa, sin lugar a dudas, el patrón histológico de mayor agresividad dentro de los diferentes tipos de cáncer bronquial. No obstante, en los últimos años y en función de los resultados obtenidos, diversos grupos han defendido el abordaje multidisciplinario de esta enfermedad, basado en la asociación de poliquimioterapia, radioterapia torácica y holocraneal profiláctica y cirugía, tema que constituye el objetivo de este trabajo<sup>1,2</sup>.

## Material y métodos

Revisamos la casuística de los servicios de Neumología y Cirugía Torácica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid entre 1978 y 1987, integrada por 653 casos de cáncer bronquial, de los cuales 403 fueron intervenidos quirúrgicamente. De esta serie, 88 casos correspondían a carcinomas indiferenciados de células pequeñas, siendo intervenidos quirúrgicamente 18 de ellos (4,46 % de los cánceres intervenidos).

Recibido el 11-12-1989 y aceptado el 6-3-1990.

La edad media fue de 63,87 años (desviación típica: 9,21) y un rango comprendido entre los 49 y los 78 años; los 18 casos eran varones (100 %).

En cada paciente se realiza siempre un detallado estudio de extensión de su enfermedad que incluye TAC y mediastinoscopia para el estudio del hígado, hueso y médula ósea, cerebro y suprarrenales (tabla I). Una vez que han quedado excluidos aquellos casos de enfermedad extendida, se administran 3 a 6 ciclos de quimioterapia CAVP16 con ciclofosfamida 600 mg ev/metro cuadrado día, adriamicina 50 mg ev/metro cuadrado día y VP16 100 mg/metro cuadrado oral días 1-5. A ello se asocia radioterapia torácica y holocraneal profiláctica, así como cirugía según el esquema que se presenta en la tabla II.

## Resultados

El estadiaje torácico se basa en la TAC y en la mediastinoscopia, investigándose con esta última las cadenas ganglionares homolaterales y contralaterales, no llevando a quirófano los casos diagnosticados N2 por mediastinoscopia. En los 13 casos, en los cuales el diagnóstico de carcinoma indiferenciado de células pequeñas era conocido antes de la cirugía, el estadiaje clínico fue de cuatro T1N0, cinco T2N0, dos T2N1 y dos T3N0, existiendo una amplia discordancia con el estadiaje operatorio: 4 casos eran T1N0, dos T2N0,

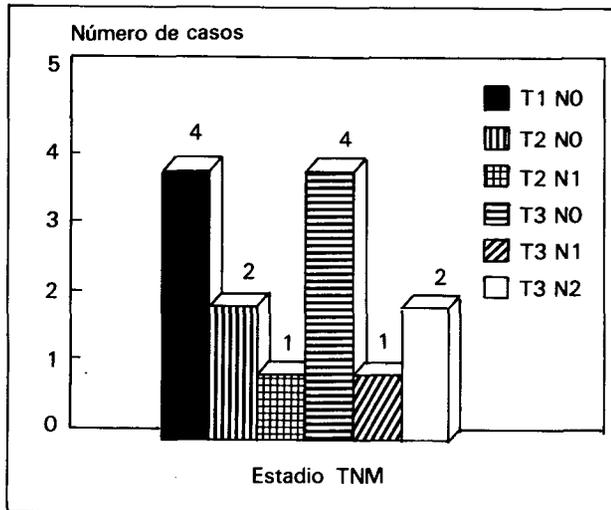


Fig. 1. Estadíaje operatorio.

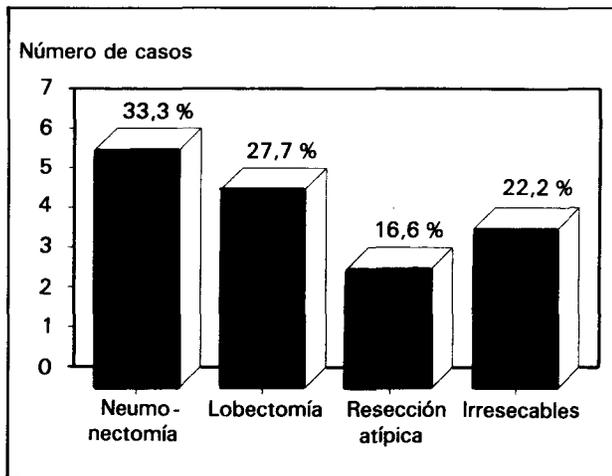


Fig. 2. Técnicas quirúrgicas utilizadas.

uno T2N1, dos T3N0, uno T3N1 y uno T3N2, siendo los dos restantes T4N2. En estos casos se practicaron cinco neumonecromías, cuatro lobectomías y dos resecciones atípicas, mientras en los dos restantes únicamente se practicó una toracotomía exploradora (T4N2). En los cinco casos restantes, diagnosticados tras toracotomía, el estadíaje clínico era en tres casos T2N0 y en dos T3N0, pasando tras la cirugía a dos T3N0, un T3N2 y dos T4N2, practicándose en ellos una neumonecromía, una lobectomía, una resección atípica y dos toracotomías exploradoras (fig. 1).

En cuanto a la técnica quirúrgica, se practicaron un total de seis neumonecromías, cinco lobectomías y tres segmentectomías y/o resecciones atípicas, siendo cuatro casos irresecables (fig. 2). El diagnóstico de carcinoma indiferenciado de células pequeñas, era conocido antes de la cirugía en 11 casos diagnosticados mediante fibrobroncoscopia (con broncoaspirado, cepillado y biopsia) y en dos mediante punción transtóraca.

TABLA I  
Estudio de extensión efectuado

1. Mediastino:	-Galio-67 (hasta 1986)
	-TAC (desde 1987)
	-Mediastinoscopia
2. Hígado:	-Clínica
	-Bioquímica
	-Eco-gammagrafía (hasta 1986)
	-TAC (desde 1987)
3. Hueso:	-Clínica
	-Bioquímica
	-Gammagrafía ósea
	-Rx: si isótopos positivos
4. Médula ósea:	Biopsia cresta ilíaca bilateral
5. Cerebro:	TAC
6. Suprarrenales:	TAC
7. Otros estudios según clínica	

TABLA II

Abordaje multidisciplinario del carcinoma indiferenciado de células pequeñas

Preoperatorio:	3-6 Ciclos de quimioterapia CAVP16 (cada 21 días):
	Ciclofosfamida 600 mg ev/m <sup>2</sup> día 1
	Adriamicina 50 mg ev/m <sup>2</sup> día 1
	VP 16 100 mg/m <sup>2</sup> oral días 1-5
	Radioterapia torácica (3000-4000 rads)
Cirugía	
Postoperatorio:	3 ciclos de quimioterapia
	Radioterapia torácica (opcional)
	Radioterapia holocraneal profiláctica

La mortalidad operatoria fue de un solo caso (5,5%) que falleció en el noveno día postoperatorio tras la práctica de una neumonecromía derecha, después de sufrir una insuficiencia cardiorrespiratoria irreversible. En cuanto a la morbilidad postoperatoria, existieron dos atelectasias postoperatorias, resueltas ambas con endoscopias aspirativas y dos infecciones de la toracotomía, resueltas con antibioterapia y curas locales.

Tras la práctica de este abordaje multidisciplinario en el manejo del carcinoma indiferenciado de células pequeñas, hemos obtenido una supervivencia actuarial en los casos que pudieron ser resecados quirúrgicamente de un 23% a los tres años, mientras que en la serie no quirúrgica fue exclusivamente de un 6% (figs. 3 y 4).

### Discusión

El carcinoma indiferenciado de células pequeñas, destaca frente a los otros tipos de carcinoma broncogénico, por su agresivo comportamiento, basado en una elevada malignidad histológica, derivada de un alto índice mitótico, un corto tiempo de duplicación tumoral y una rápida aparición de metástasis a distancia del foco primitivo<sup>3</sup>.

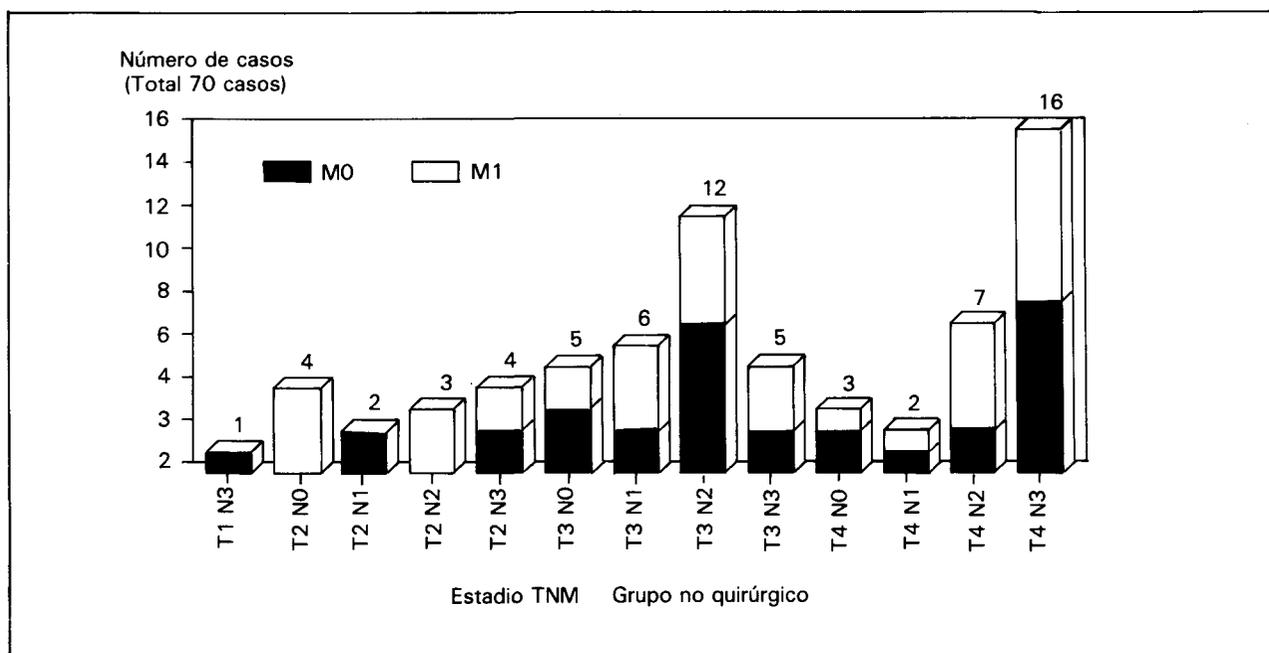


Fig. 3. Estadaje grupo no quirúrgico.

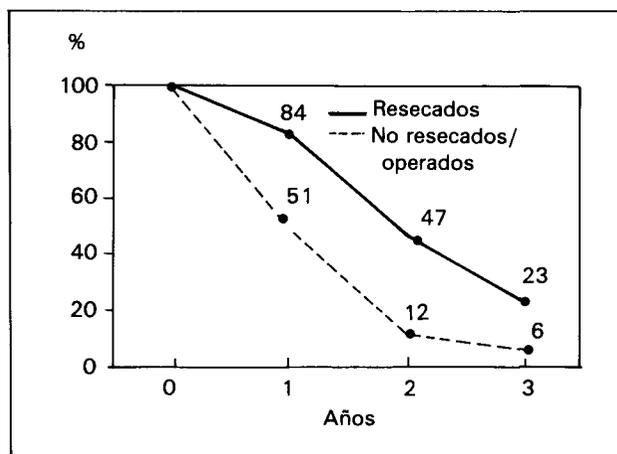


Fig. 4. Supervivencia actuarial en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas.

El estadiaje preoperatorio resulta fundamental, debiéndose de realizar un detallado estudio de extensión que incluya a todos los órganos del cuerpo y con especial relevancia a mediastino, hígado, hueso, médula ósea, cerebro y suprarrenales. En aquellos casos de enfermedad no extendida es en los que el abordaje multidisciplinario que se plantea, con colaboración de la cirugía, está indicado junto a la poliquimioterapia y la radioterapia<sup>4,5</sup>.

Los conceptos terapéuticos en el manejo de esta enfermedad han evolucionado de una manera sustancial en los últimos años. Así, Oldham<sup>6</sup> llegó a afirmar en 1980 que el carcinoma indiferenciado de células pequeñas sería una enfermedad curable con quimio-

terapia, mientras que la cirugía no estaría nunca indicada para este tumor. Previamente, tanto el British Medical Research Council<sup>7</sup> como Fox<sup>8</sup> defendieron también la supremacía de la radioterapia versus la cirugía en el tratamiento del carcinoma indiferenciado de células pequeñas.

Algunos años más tarde, Shields<sup>9</sup> y Davis<sup>10</sup>, defendieron el papel de la cirugía en los estadios iniciales de esta enfermedad, con supervivencias en series amplias bastante aceptables. Así, Shields<sup>9</sup> encuentra una supervivencia media de un 23% a los 5 años, la cual variaba entre un 59,5% en el T1 N0 M0, hasta únicamente un 3,6% en el estadio III. Del mismo modo, Davis<sup>10</sup> en 1985, en un estudio multifactorial basado en un análisis de regresión múltiple, concluía como único factor pronóstico claramente significativo en aquellos casos con una supervivencia mayor de 2 años, el haber sido o no intervenidos quirúrgicamente, mientras que en los casos no operados el riesgo de mortalidad era cuatro veces superior a los casos resecados.

El papel de la cirugía en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas como único método terapéutico, no es admitido en los últimos años<sup>11</sup>. La cirugía debe de ir asociada a la quimioterapia neoadyuvante y a la radioterapia, por la posibilidad de exéresis total o subtotal del tejido tumoral, en casos que pudieran ser previamente irresecables, así como por la realización de un estadiaje más perfecto tras la toracotomía exploradora, con la cual planearemos a su vez, la conveniencia de quimioterapia y radioterapia postoperatorias<sup>12,13</sup>.

Dado el carácter elevadamente agresivo de este tumor, como lo han puesto de manifiesto estudios necrópsicos, la quimioterapia desempeña su papel basa-



do en la historia natural de esta enfermedad<sup>14</sup>. Así, con el manejo multidisciplinario en este proceso, algunos grupos alcanzan supervivencias actuariales a 5 años entre un 21 y un 50 % en los estadios I y II<sup>15, 16</sup>. No obstante, Mountain<sup>17</sup> ya hizo especial énfasis en que era muy difícil encontrar estadios iniciales de esta enfermedad, siendo además habitual el operar nódulos pulmonares sin filiación histológica preoperatoria y que eran diagnosticados tras la práctica de la toracotomía.

En aquellos casos diagnosticados preoperatoriamente de carcinomas indiferenciados de células pequeñas, y junto al amplio estudio de extensión antes mencionado, la mediastinoscopia debe de plantearse de forma rutinaria, investigando la presencia de adenopatías y/o grasa invadidas por el tumor, siendo los resultados terapéuticos más pobres en los casos N1 y en especial en los N2, en los cuales la cirugía por el momento no está indicada para la mayoría de los grupos<sup>18, 19</sup>.

Tras la revisión de nuestra serie, la supervivencia actuarial se multiplica por 4 a los tres años, en los casos que pudieron ser resecaos quirúrgicamente, frente a los que fueron irresecaos o no operados, de ahí que se concluya con el beneficio que pueda aportar la cirugía dentro del manejo multidisciplinario de esta enfermedad, junto a la poliquimioterapia y la radioterapia<sup>20</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meyer JA, Parker FB. Small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:602-610.
2. Graham BL, Balducci L, Khansur T, Dalton ML, Lambuth B. Surgery in small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:687-692.
3. Weiss RB. Small cell carcinoma of the lung: therapeutic management. *Ann Intern Med* 1978; 88:522-531.
4. Meyer JA, Comis RL, Ginsberg GJ, Ikins PH, Burke WA, Parker FB. Selective surgical resection in small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:243-248.
5. Karrer K, Shields TW, Denk H, Hrabar B, Vogt-Moykopf I, Salzer GM. The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:168-176.
6. Oldham RK, Greco FA. Small cell lung cancer. A curable disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980; 4:173-177.
7. First Report to the Medical Research Council by the Working-Party on the Evaluation of Different Methods of Therapy in Carcinoma of the Bronchus. Comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1986; 2:979-986.
8. Fox W, Scadding JG. Medical Reserarch Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1973; 2:63-65.
9. Shields TW, Higgins GA, Matthews MJ, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481-488.
10. Davis S, Wright PW, Schulman SF, Scholes D, Thorning D, Hammar S. Long-term survival in small-cell carcinoma of the lung: A population experience. *J Clin Oncol* 1985; 3:80-91.
11. Meyer JA, Ikins PM, Gullo JJ et al. Histologic alterations in small cell carcinoma of the lung after two cycles of intensive chemotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:283-290.
12. Mountain CF. Clinical biology of small cell carcinoma. Relationships to surgical therapy. *Semin Oncol* 1978; 5:272-279.
13. Meyer JA, Gullo JJ, Ikins PM et al. Adverse prognostic effect of N2 disease in treated small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:495-501.
14. Cohen MH, Matthews MJ. Small cell bronchogenic carcinoma. A distinct clinicopathologic entity. *Semin Oncol* 1978; 5:234-243.
15. Cunsolo A, Bragaglia RB, Mastrorilli M, Grigioni W, Vecchi R, Gozetti G. Small cell carcinoma of the lung. Is there a place for surgery? *Int Surg* 1985; 70:215-218.
16. Meyer JA, Comis RL, Ginsberg SJ et al. The prospect of disease control by surgery combined with chemotherapy in stage I and stage II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:37-41.
17. Mountain CF. Operation for small cell carcinoma revisited. *J Clin Oncol* 1987; 5:687-688.
18. Johnson RE, Brereton HD, Kent CH. Total therapy for small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1978; 25:510-515.
19. Sheperd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, Evans WK, Feld R. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:177-186.
20. Little wood TJ, Smith AP, Bentley DP. Treatment of small cell lung cancer by pneumonectomy and single course high dose chemotherapy. *Thorax* 1987; 42:315-316.