

Situación actual de la quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma broncogénico de células no pequeñas

J.J. Soler Cataluña y M. Perpiña Tordera

Servicio de Neumología. Hospital Universitari La Fe. Valencia.

La cirugía sigue siendo, hoy por hoy, la alternativa terapéutica de elección para el carcinoma broncogénico de células no pequeñas (CBCNP). Sin embargo, la proporción global de pacientes subsidiarios de intervención quirúrgica curativa no ha cambiado significativamente en los últimos 20 años. Tan sólo entre un 20-30% de todos los CBCNP pueden ser completamente resecaos. En la mayoría de los casos la inoperabilidad viene marcada por la extensión anatómica del tumor. Además, aun entre los pacientes intervenidos, la supervivencia a 5 años es tan sólo de 67% para el estadio IA, del 57% para el estadio IB, el 55% para el estadio IIA, el 39% para el IIB y el 23% para el estadio IIIA¹. En aquellos casos con adenopatías mediastínicas (N2) documentados por mediastinoscopia la supervivencia a 5 años desciende hasta el 5-10%². En estadios más avanzados el tratamiento quirúrgico no aporta beneficios relevantes.

El análisis de estos datos señala la necesidad de complementar la cirugía con otra modalidad terapéutica que sea capaz de incrementar el porcentaje de casos resecaos y sobre todo que ofrezca mejoras sensibles en la supervivencia. Con esta finalidad, se han ensayado en los últimos años diferentes tratamientos combinados con resultados dispares. Una de las opciones que mayores expectativas ha generado ha sido la utilización de quimioterapia neoadyuvante (QTN), término que se utiliza para referirse al uso de un tratamiento citorreductor como paso previo a la resección quirúrgica de intervención curativa. El objetivo de este tratamiento es el de reducir el tamaño del tumor primario, aumentar la proporción de resecaibilidad y, sobre todo, eliminar la presencia de enfermedad micrometastásica a distancia –más del 80% de las ocasiones después de cirugía son debidas a metástasis a distancia–. Estas premisas, si se cumplen, deberían redundar en una disminución de las recurrencias, con el consiguiente aumento de la supervivencia. Las ventajas hipotéticas de este tratamiento, frente al empleo de quimioterapia postoperatoria, podríamos re-

sumirlas en los siguientes puntos: *a)* se evita el retraso en el tratamiento sistémico que se produce al administrar la quimioterapia después de la cirugía; *b)* la vascularización del tumor no se altera antes de iniciar el tratamiento, lo que favorece el mayor grado de penetración del fármaco; *c)* se evita el riesgo de diseminación intraoperatoria, y *d)* el tamaño tumoral puede ser monitorizado como medida objetiva de respuesta a la terapia.

El primer estudio clínico de QTN fue publicado en 1979. Aunque este estudio estaba especialmente diseñado para evaluar el papel de la quimioterapia en pacientes con CBCNP localmente avanzados inoperables, en el 18,7% de los casos se consiguió realizar una resección con intención curativa³. En la siguiente década se publicaron numerosos estudios clínicos en fase II empleando quimioterapia preoperatoria sola o en combinación con radioterapia para el estadio III⁴⁻¹⁴. Los resultados preliminares fueron esperanzadores, ya que en diversas series se observaron aumentos significativos tanto de la proporción de resección como de la supervivencia. La revisión de estos ensayos muestra una respuesta global que oscila entre el 50-70%, con una proporción de resección en la mayoría de estudios entre el 40 y el 60%. La supervivencia mediana oscila entre 13-32 meses y la supervivencia a 5 años para el grupo de pacientes sometidos a QTN se sitúa alrededor del 30%. Un dato muy interesante es que en cerca de un 10% de los casos no se observó tumor en la pieza de resección.

Estos datos preliminares, aunque alentadores, deben ser interpretados con cautela. Se trata de estudios no aleatorios que establecen comparaciones con grupos control históricos, se incluyen poblaciones heterogéneas y seleccionadas –en algunas series se analizan conjuntamente enfermos en estadio IIIA y IIB, en otras se consideran los casos N2 clínicos, mientras que en otras se exige la documentación de afectación ganglionar mediastínica por mediastinoscopia–, se utilizan diferentes pautas quimioterápicas y también diferentes dosificaciones. Además, mientras unas series emplean esquemas donde se incluye la radioterapia otras no lo hacen.

Frente a esta amplia variedad de estudios no aleatorios, generalmente realizados en una única institución, sólo contamos en la actualidad con dos estudios multicéntricos en fase II realizados prospectivamente que evalúen el papel de la QTN en el estadio IIIA. En la se-

Correspondencia: Dr. J.J. Soler Cataluña.
Servicio de Neumología. Hospital Universitari La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 25-11-97; aceptado para su publicación: 1-12-97.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 174-176)

rie del MD Anderson¹⁵, un total de 60 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: uno que sólo recibía cirugía y otro donde a los enfermos se les administraban 3 ciclos de ciclofosfamida, etopósido y cisplatino. En este segundo grupo, los que respondían eran intervenidos, recibiendo otros tres ciclos adicionales de quimioterapia después de la intervención. Los enfermos que presentaban una respuesta incompleta eran sometidos a radiación torácica. La proporción de pacientes con respuesta objetiva fue del 35% en el grupo que recibió QTN y la supervivencia a 3 años del 56%, entre los respondedores. En los enfermos sometidos únicamente a cirugía, la supervivencia a 3 años fue tan sólo del 15%. Resultados similares se obtuvieron en un estudio multicéntrico realizado en nuestro país¹⁶, donde se comparó, también de forma prospectiva y aleatoria, la posibilidad de cirugía sola frente a QTN en 60 pacientes. En el grupo de quimioterapia se administraron tres ciclos de mitomicina C, ifosfamida y cisplatino (MIC). El porcentaje de respuesta completa fue del 60% y la proporción de resección completa del 83%. La supervivencia a los 3 años fue del 25% en el grupo de quimioterapia frente a un 3% en el de cirugía sola. La supervivencia mediana fue de 8 frente a 26 meses ($p < 0,001$).

De los resultados obtenidos en estas dos series se puede concluir que la adición de quimioterapia preoperatoria a la cirugía aumenta sensiblemente la supervivencia sin incrementos significativos de la morbi o la mortalidad. A pesar de esta aseveración parece conveniente resaltar que ambos estudios han recibido algunas críticas y, además, han dejado por resolver algunas cuestiones. Entre las críticas destaca que: a) el número de pacientes incluidos es escaso –los dos estudios se interrumpieron precozmente por diferencias significativas en la supervivencia, favorables al grupo tratado con QTN–; b) en ambos se incluyen pacientes T3N0-1 cuyo pronóstico es sensiblemente mejor que el de los casos N2, y c) la supervivencia del grupo quirúrgico fue en ambas series más baja de lo esperable. Entre las cuestiones pendientes de resolver figuran las siguientes: a) no se sabe cuál es la pauta óptima de quimioterapia y cuál el número de ciclos que se deben emplear. Según un metaanálisis reciente las pautas combinadas que contienen cisplatino son las más activas¹⁷. Resultados preliminares parecen mostrar que la combinación paclitaxel/carboplatino es superior al esquema MIC¹⁸; b) tampoco se conoce cuál es la aportación de la radioterapia. En este sentido, existen algunos estudios no aleatorios que señalan que la radioterapia en la fase de inducción podría ser útil; sin embargo, este aspecto no está probado¹⁹; c) existe una controversia abierta sobre el papel de la quimioterapia y/o la radioterapia posquirúrgica; d) no se ha evaluado el impacto sobre la calidad de vida de los enfermos; e) no se ha precisado si se pueden identificar *a priori* los pacientes que responden a la quimioterapia o los que no lo hacen. Algunas series indican que los tumores que contienen mutaciones p53 o k-ras pueden ser resistentes a la quimioterapia^{20,21}, y f) aún no tenemos datos concluyentes sobre el papel de los nuevos fármacos (paclitaxel, taxotere, CPT-11, topotecan, vinorelbina, edagregato, gemcitabina).

Ante todas estas cuestiones no resueltas, parecen necesarios nuevos estudios en fase III, bien diseñados, prospectivos y aleatorios, que sean capaces de incluir un número sustancial de enfermos. En la actualidad existen diversos estudios clínicos en marcha²². El más numeroso, en cuanto a pacientes a reclutar, es un ensayo americano patrocinado por el Southwestern Oncology Group (SWOG) que incluye pacientes con CBCNP en estadios IIIA y IIIB. Todos los pacientes reciben QTN (platino/etopósido) con radioterapia, aleatorizándose posteriormente a cirugía o nueva tanda de radioterapia seguida por otros dos cursos de quimioterapia. Los estudios canadienses, del National Cancer Institute (NCI), y británico, del Medical Research Council (MRC), están comparando la cirugía frente a la radioterapia, después de haberse empleado QTN. Estos resultados se esperan con mucho interés. Finalmente el estudio de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) está evaluando a pacientes con IIIA N2, confirmados por mediastinoscopia. El objetivo del ensayo es investigar si la cirugía es superior a la radioterapia como tratamiento locoregional en términos de supervivencia y calidad de vida en pacientes que responden a QTN. Este estudio se estima que necesitará cerca de 812 pacientes y al menos 10 años de seguimiento. Recientemente se han presentado algunos resultados preliminares comparables en todos sus apartados (proporción de respuesta, resección y supervivencia) a los mejores resultados publicados en fase II²³.

Basándose en el alto porcentaje de respuesta conseguido después de la quimioterapia o la quimiorradioterapia en el estadio IIIA, algunos autores han empezado a reflexionar sobre la utilidad de esta modalidad terapéutica en estadios más precoces (estadio IB, IIA y IIB) y también en fases avanzadas (estadio IIIB). Así, desde 1994 está en marcha un nuevo ensayo aleatorio en fase III dirigido por el Dutch Lung Cancer Study Group (DLCSG 94-2) donde los pacientes en estadios I y II (se excluye el T1N0, actualmente IA) son aleatorizados a tratamiento inmediato quirúrgico o QTN²⁴. Después de dos ciclos de quimioterapia (paclitaxel más carboplatino) se evalúa la respuesta. Los no respondedores son derivados a cirugía y los respondedores reciben otros 2 ciclos de quimioterapia y después cirugía. El estudio está en marcha, y aún no disponemos de resultados. Del mismo modo, y en relación con el estadio IIIB, se han realizado diversos estudios que evalúan la utilización de quimioterapia con radioterapia antes de la intervención. El que mejores resultados ha ofrecido es un estudio patrocinado por el SWOG que emplea etopósido/cisplatino/radioterapia seguido de intervención en los pacientes respondedores¹². Este estudio incluye pacientes, tanto en estadio IIIA como IIIB (se excluyen los derrames pleurales). De gran interés es que el porcentaje de respuesta, resección y supervivencia no difiere significativamente entre los grupos IIIA y IIIB. La respuesta global fue del 65%, la proporción de resección, del 72% y la supervivencia mediana fue de 17 meses para el estadio IIIA y de 13 meses para el IIIB.

En resumen, el bajo porcentaje de resección y los resultados poco satisfactorios obtenidos tras la cirugía su-

gieren la necesidad de complementar la intervención quirúrgica con otra modalidad terapéutica. Diversos estudios en fase II han demostrado que la administración de QTN proporciona un aceptable porcentaje de respuesta, con elevadas proporciones de resección y mejoras sensibles en la supervivencia del estadio IIIA. No obstante, son necesarios nuevos estudios clínicos en fase III (actualmente en marcha) que permitan corroborar las observaciones iniciales y resolver algunas cuestiones (combinación quimioterápica ideal, dosis, calidad de vida, utilidad de la radioterapia, papel de los nuevos fármacos, etc.) no sólo en el estadio IIIA, sino también en las fases más precoces del CBCNP (IB, IIA y IIB) y en los tumores localmente avanzados, considerados tradicionalmente irreseccables (IIIB).

BIBLIOGRAFÍA

- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1.710-1.717.
- Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1-11.
- Takita H, Hollinshead AC, Rizzo DJ, Kramer CM, Chen TY, Bhayana JN et al. Treatment of inoperable lung carcinoma: a combined modality approach. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 363-368.
- Taylor S, Trybula M, Bonomi P. Simultaneous cisplatin-fluorouracil infusion and radiation followed by surgical resection in regionally localized stage III, non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 87-91.
- Faber LP, Kittle CF, Warren WH, Bonomi PD, Taylor SG IV, Reddy S et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 669-677.
- Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, Malcolm A, Oliynyk P, Overholt R et al. Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small cell lung cancer: long-term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* 1989; 40: 266-274.
- Weiden PL, Piantadosi S. Preoperative chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: a phase II study of the Lung Cancer Study Group. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 266-272.
- Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, Mathisen DJ, Carey RW, Choi NC et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung: report of a cancer and leukemia group B phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1.237-1.244.
- Kirn DH, Lynch TJ, Mentzer SJ, Lee TH, Straus GM, Elias AD et al. Multimodality therapy of patients with stage IIIA, N2 non-small-cell lung cancer: impact of preoperative chemotherapy on resectability and downstaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 696-702.
- Burkes R, Ginsberg R, Shepherd F, Blackstein ME, Goldber ME, Waters PF et al. Induction chemotherapy with mitomycin C, vindesine and cisplatin for stage III unresectable non-small cell lung cancer: results of the Toronto phase II trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 580-586.
- Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1.365-1.373.
- Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small cell lung cancer after concurrent induction chemotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 97-106.
- Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MG, Green MR. Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 8935: A multi-institutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 473-485.
- Aristu J, Rebollo J, Martínez-Monge R, Aramendía JM, Viera JC, Azinovic I et al. Cisplatin, mitomycin, and vindesine followed by intraoperative and postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase II study. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 276-281.
- Roth JAB, Fosella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Cantó A et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- Ukena D, Leutz M, Huwer H, Schäfers HJ, Sybrecht GW. Induction chemotherapy in locally advanced stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): paclitaxel/carboplatin vs. Mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC). *Eur Respir J* 1997; 10: 154.
- Rusch VW. Resection of stage III non-small cell lung cancer following induction therapy. *World J Surg* 1995; 19: 817-822.
- El Rouby S, Thomas A, Costin D, Rosenberg CR, Potmesil M, Silber R et al. p53 gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with drug resistance and is dependent of MDR1/MDR3 gene expression. *Blood* 1993; 82: 3.452-3.459.
- Rosell R, Font A, Pifarré A, Canela M, Maurel J, Arellano A et al. The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage IIIA NSCLC. *Chest* 1996; 109: 102-106.
- Tonato M. The role of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996; 109: 93-95.
- Van Meerbeeck JP, Vansteenkiste JF, Van Schil PEY, Weynants P, Scagliotti G, Darwish S et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection or thoracic radiotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a multicentric randomized European experience. *Eur Respir J* 1997; 10: 153.
- Splinter TAW. Paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant chemotherapy in operable (stage I and II) and locally advanced (stage IIIA-N2) non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 16: 59-61.