

Indicaciones quirúrgicas del carcinoma broncopulmonar de células pequeñas

E. Canalís, J.J. Grau* y J. Albort

Servicio de Cirugía Torácica y * Servicio de Coordinación Oncológica. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Los autores proponen un tratamiento multidisciplinario del carcinoma broncopulmonar de células pequeñas, incluyendo la cirugía, en estadios poco avanzados.

Esta propuesta nace por un lado de la observación anecdótica de los buenos resultados en resecciones pulmonares en esta estirpe anatomopatológica, y por otro de que la respuesta de este tumor a la quimioterapia es buena, si bien la recidiva local es frecuente.

Tras revisar los resultados esperanzadores de diversos autores con este enfoque multidisciplinario, se concluye que el diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón puede no equivaler a caso perdido y que tras un estadiaje exacto debe contemplarse la posibilidad de cirugía asociada a quimioterapia en estadios I a IIIa.

Arch Bronconeumol 1992; 28:337-340

Surgical indications in small cell lung cancer.

The authors propose a multidisciplinary treatment for small cell lung cancer which includes surgery in nonadvanced stages. This proposal is based on one hand, on anecdotal observations with good results after pulmonary resection, and on the other hand, on the favourable response to chemotherapy, even though local relapse is frequent. After reviewing the encouraging results obtained by other authors with a multidisciplinary approach, we conclude that the diagnosis of microcytic pulmonary carcinoma does not represent necessarily a dead loss. The tumor stage has to be determined accurately, and surgery associated with chemotherapy should be envisaged in stages Ia and IIIa.

La naturaleza del carcinoma broncopulmonar microcítico (CBM) sigue sujeta a discusión. La mayoría de expertos lo consideran un apudoma constituido por células endocrinas argentafines del epitelio respiratorio (de Kultschitski). Por lo tanto, sería una neoplasia muy diferenciada con gran potencial secretor, confirmado por estudios ultraestructurales (granulaciones neurosecretoras), bioquímicos (marcadores hormonales) y clínicos (síndromes paraneoplásicos). Términos como anaplásico o indiferenciado no estarían justificados¹.

Por otro lado, la existencia de tumores mixtos sugiere un origen común de todas las neoplasias pulmonares a partir de una célula epitelial pluripotencial². Yesner propuso, al observar las diferencias morfológicas con microscopía óptica y electrónica del CBM, un concepto unificado del cáncer de pulmón que contempla una diferenciación progresiva desde el CBM al indiferenciado de células grandes, llegando finalmente al carcinoma epidermoide o al adenocarcinoma³. Aunque no hay argumentos evidentes a favor de esta teoría, la del tumor diferenciado neurosecretor tampoco se corresponde con la excelente respuesta del CBM a la quimiorradioterapia.

El CBM representa en los Estados Unidos más del 20% de todos los carcinomas broncopulmonares; la American Cancer Society estimó alrededor de 30.000 casos nuevos en 1983, cifra similar a la observada en los linfomas malignos⁴.

Es conocida la presentación clásica de esta neoplasia con frecuente localización central y afectación de ganglios linfáticos. Son frecuentes la neumonitis obstructiva, la hemoptisis, la atelectasia, la parálisis de cuerda vocal y el síndrome de compresión de vena cava superior, así como los síndromes paraneoplásicos. La agresividad del CBM determina que en el momento del diagnóstico dos de cada tres enfermos padezcan ya un estadio diseminado (enfermedad fuera del hemitórax afecto).

El tiempo de duplicación es de alrededor de 55 días, con extremos de 17 a 264. La notable fracción de crecimiento del CBM justifica la diseminación precoz, al mismo tiempo que explica su sensibilidad a la quimiorradioterapia⁵.

Las dos grandes novedades habidas en los últimos años han sido la reintroducción del sistema TNM para la clasificación del CBM, frente a los meros conceptos de enfermedad limitada/enfermedad exten-



didada⁶ y la consideración de la opción quirúrgica en algunas formas de CBM.

En efecto, el tratamiento quirúrgico fue abandonado hace unos 20 años por sus malos resultados, pero observaciones recientes, con supervivencia del 30 al 50 % a los 5 años en estadios I⁷, han derribado por un lado el dogma de la inoperabilidad absoluta del CBM y, por otro, han abierto la posibilidad de incluir la cirugía en pautas terapéuticas multidisciplinarias⁸.

De hecho, en casi todos los servicios de cirugía torácica hemos observado largas supervivencias en algunos pacientes operados sin diagnóstico previo y que posteriormente el estudio anatomopatológico demostró que habíamos resecado un CBM. Lo mismo cabe decir de casos resecados con diagnóstico preoperatorio de carcinoma no microcítico.

Resultados de la quimioterapia en el CBM

El CBM ya suele estar diseminado en el momento del diagnóstico, incluso, cuando éste es precoz y sólo se detecta una masa pequeña intrapulmonar. Por eso, los tratamientos locales como cirugía o radioterapia, sin tratamiento sistémico son insuficientes. Esto hace que el tratamiento de elección hasta hoy sea siempre la quimioterapia. La respuesta positiva a la misma, depende fundamentalmente del diagnóstico de extensión. El más utilizado por su eficacia es la clasificación de Zelen⁹, que diferencia tumores limitados a un hemitórax y tumores extendidos (tabla I). Si no se trataran, la mediana de supervivencia sería de 4 a 6

semanas⁹. Con tratamiento, en los casos extensos es de 7 meses y en los limitados, 14 meses.

La quimioterapia más eficaz es la que asocia entre dos y cuatro fármacos que incluyan ciclofosfamida y etopósido, con otros como cisplatino, adriamicina o nitrosoureas.

Nosotros tenemos experiencia en diversas combinaciones de estos citostáticos cuyos resultados han sido superponibles a los de los de otros autores¹⁰⁻¹³ (tabla II). La cifra de respuestas globales oscila entre 60 y 90 % de los casos que en un 40-50 % son completas. Las respuestas completas son mucho más frecuentes en tumores limitados¹⁴. De ellos, el 20 % superan tres o más años sin enfermedad y la mayoría de ellos no recidivarán con lo cual se consideran curados¹⁵. Sin embargo, de todos los casos diagnosticados de CBM sólo se considerarán curados entre el 1 y 5 %.

La quimioterapia más eficaz es la que se realiza a dosis altas y la que consigue una respuesta completa dentro de las 6 primeras semanas tras el inicio del tratamiento. La asociación de radioterapia en casos limitados a un hemitórax, sobre el tumor reduce la tasa de recidiva local, pero no consigue prolongar la supervivencia de los pacientes¹⁶. Más eficaz parece la irradiación holocraneal profiláctica (dosis de 40 Gy) que previene la aparición de metástasis cerebrales en los pacientes con enfermedad limitada, que han conseguido previamente, respuesta completa con quimioterapia¹⁶.

El hecho de que en la mayoría de casos el CBM recidive localmente y que se han publicado supervivencias prolongadas en pacientes resecables quirúrgicamente indujo a algunos autores a considerar la resección quirúrgica con o sin quimioterapia en tumores clasificados como T₁N₀M₀ y probablemente también en T₁N₁M₀ y T₂N₀M₀¹⁸. En estos casos no habrá que olvidar la irradiación holocraneal profiláctica. El que en los últimos años no han mejorado los resultados de la quimioterapia, a pesar de haber ensayado combinaciones más tóxicas y nuevos fármacos, hace plausible intentar nuevos tratamientos multidisciplinarios como cirugía seguida de quimioterapia o a la inversa, quimioterapia seguida de cirugía, con o sin radioterapia sobre el hilio afecto y mediastino.

TABLA I

Diagnóstico de extensión. Criterios de Zelen en el carcinoma broncopulmonar microcítico

Limitados	Extendidos
Un solo hemitórax	Más allá de los límites descritos en el tórax
Afectación de ganglios regionales: Mediastínicos Hiliares contralaterales Supraclaviculares homolaterales	Metástasis a distancia

TABLA II

Experiencia en el Hospital Clínico Provincial de Barcelona

Pauta quimioterapia	N.º pacientes	Respuestas	Supervivencia mediana	Cita
Etopósido 100 mg/m ² /día × 5 días vo Ciclofosfamida 100 mg/m ² /día × 5 días ev con metotrexate 25 mg/m ² días 1 y 4 o con adriamicina 40 mg/m ² día 1	35	66 %	9 meses	(10)
Etopósido 120 mg/m ² /día × 5 días vo Ciclofosfamida 240 mg/m ² /día × 5 días ev	71	65 % (33 % RC)	11 meses	(11)
Etopósido 120 mg/m ² /día × 5 días vo Ciclofosfamida 240 mg/m ² /día × 5 días ev Adriamicina 50 mg/m ² el 5.º día ev	27	88 % (66 % RC)	12 meses (limitados 7) (extendidos 10)	(12)
Etopósido 120 mg/m ² /día × 5 días ev Ciclofosfamida 120 mg/m ² /día × 5 días ev Adriamicina 50 mg/m ² el 5.º día ev Cisplatino 20 mg/m ² /día × 5 días ev	45	71 % (44 % RC) (27 % RP)	12 meses	(13)

RC = Respuesta completa. RP = Respuesta parcial.



Sin embargo, el escaso número de pacientes tributarios de este tratamiento hace difícil realizar estudios aleatorizados para elegir la mejor combinación terapéutica. Lo más adecuado sería realizar estudios cooperativos multicéntricos que aportaran información científica más rápida y eficaz.

Ensayo del *Lung Cancer Study Group*

Para objetivar cual puede ser el papel de la cirugía en la terapéutica del CBM el "Grupo para el estudio del cáncer de pulmón" inició en diciembre de 1983 un estudio multicéntrico, el LCSG 832, un ensayo prospectivo aleatorio para determinar el beneficio de la resección quirúrgica de la enfermedad residual tras la respuesta del cáncer pulmonar de células pequeñas a la poliquimioterapia.

Los objetivos de este estudio son comparar la supervivencia entre resección o no, determinar el valor pronóstico del estadiaje quirúrgico, determinar el porcentaje de histologías múltiples y determinar el porcentaje de candidatos a resección tras la quimioterapia.

Mientras no dispongamos de los resultados de ese ensayo creemos que no es posible dogmatizar sobre este tema, pero parece absurdo privar a algunos enfermos de CBM de la opción quirúrgica (de hecho, desgraciadamente, será un escaso porcentaje de ellos el que diagnosticuemos en estadios poco avanzados).

Resultados del tratamiento quirúrgico

Como hemos recordado previamente, en algunas ocasiones se resecan carcinomas de células pequeñas, sobre todo en estadio I, con diagnóstico histológico previo distinto. Aunque se trate de pocos casos, casi todos los cirujanos coinciden en afirmar que la supervivencia de estos pacientes ha sido similar a la de otros enfermos de cáncer de pulmón resecaos, y que ha dependido más como factor pronóstico el estadio que la estirpe histológica.

En una reciente recopilación de las series mayores de CBM resecaos (ensayos prospectivos comparativos no aleatorios) se concluye que con el tratamiento de quimioterapia con o sin radioterapia tras la resección se obtienen supervivencias a los 5 años del 40 % en el estadio I y del 13 % en los estadios II y III¹⁹.

Hasta aquí queda justificado que en los tumores en estadio I el tratamiento de elección sea el quirúrgico y se intuye también que la cirugía aporta ventajas dentro de un tratamiento multidisciplinario del CBM.

Denck et al, de un grupo de hospitales austríacos, comunicaron los resultados de la cirugía seguida de quimio y radioterapia en un total de 120 enfermos de carcinoma de células pequeñas; la supervivencia a los 2 años fue del 78 % para enfermos en estadio pT₁₋₃N₀M₀, del 64 % para estadio pT₁₋₃N₁M₀ y finalmente del 34 % para enfermos en estadio pT₁N₂M₀²⁰.

Hara et al han publicado los resultados de la terapéutica multidisciplinaria del CBM, en un grupo de 81 pacientes, concluyendo que la resección inicial

combinada con quimioterapia postoperatoria es beneficiosa para pacientes en estadio I y probablemente en estadio II (38 % de supervivencia a los 5 años de los resecaos). Concluyen también que para los que están en estadio III resecao, particularmente en pacientes con afectación N₂, la resección tras la quimioterapia puede ser una elección favorable²¹.

Finalmente, el grupo de Toronto ha publicado resultados esperanzadores, demostrando que en el estadio I se consigue la curación o una larga supervivencia, y que los estadios II y IIIa pueden tener cifras de supervivencia similares al estadio IIIa de los carcinomas de células no pequeñas^{22, 23}.

Propuesta de tratamiento quirúrgico del CBM

Animados por lo expuesto hasta ahora, en el Comité de Cáncer de Pulmón de nuestro centro se sigue la pauta de tratamiento que esquematizamos seguidamente:

Limitados

Estadio I (T₁₋₂, N₀) → Cirugía → Quimioterapia + radioterapia craneal

Estadio II (T₁₋₂, N₁) → Quimioterapia → Radioterapia o ¿cirugía?

Estadio IIIa (T₃N₁, N₂) → Quimioterapia + radioterapia → ¿Cirugía si hay respuesta?

Estadio IIIb (N₃, T₄) → Quimioterapia + radioterapia

Extendidos

Estadio IV (M₁) → Quimioterapia

Conclusiones

El diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón no equivale a caso perdido.

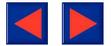
Debe efectuarse un estadiaje exacto de cada caso y contemplar la posibilidad de un tratamiento multidisciplinario incluyendo la cirugía en estadios poco avanzados como terapéutica local asociada a quimioterapia y radioterapia.

Agradecimiento

A la Srta. Laura Rius por la preparación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anthoine D, Feintrenie X. El cáncer bronquial microcelular. *Press Méd* (ed esp) 1989; 4:230-235.
2. Abeloff MD, Eggleston J, Mendelsohn G. Cambios en las características morfológicas y bioquímicas del carcinoma de células pequeñas de pulmón. *Am J Med* (ed esp) 1979; 66:351-364.
3. Yesner R. A unified concept of lung cancer histopathology. *Am Soc Clin Onc Proc* 1977; 1:271-275.
4. Ihde DC. Current status of therapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 54:2722-2728.



5. Straus MJ. Lung Cancer. New York, London, Grune Straton 1983; 21-35.
6. Normativa sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR. Sociedad Española de Patología Respiratoria. Barcelona, Doyma SA 1986; 9-22.
7. Shields TW. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83:12-19.
8. Ordoñez Gallego A, García Girón C, Feliu Batlle J. Estado actual en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar de células pequeñas. Arch Bronconeumol 1988; 24:15-20.
9. Zelen M. Key note address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep 1973; 4:31-42.
10. Estapé J, Millá A, Agustí A et al. VP16 plus cyclophosphamide in the treatment of advanced lung cancer. Cancer 1983; 51:385-389.
11. Santabárbara P, Estapé J, Agustí-Vidal A et al. VP16.213 y ciclofosfamida en el carcinoma de células pequeñas de pulmón. Neoplasia 1986; 3:73-79.
12. Santabárbara P, Estapé J, Agustí A et al. Asociación de VP16.213, ciclofosfamida y adriamicina, en el carcinoma de células pequeñas de pulmón. Neoplasia 1988; 5:82-86.
13. Solá C, Grau JJ, Estapé J et al. Cisplatino, adriamicina, etopósido y ciclofosfamida (CARE) en el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Neoplasia 1991; 8:83-86.
14. Abrans J, Doyle LA, Aisner J. Staging prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer. Sem Oncol 1988; 15:261-277.
15. Frei E. Curative cancer chemotherapy. Cancer Res 1985; 45:6523-6537.
16. Perry MC, Eaton WL, Prospert KL et al. Chemotherapy with and without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. N Eng J Med 1987; 316:912-918.
17. Aroney RS, Aisner J, Nesley MN et al. Value of prophylactic cranial irradiation given at complete remission in small cell lung carcinoma. Cancer Treat Sep 1983; 67:675-682.
18. Levison V. What is the best treatment for early operable small cell carcinoma of the bronchus? Thorax 1980; 35:721-724.
19. Graham BL, Balducci L, Khansur T, Dalton ML, Lambuth B. Surgery in small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1988; 45:687-692.
20. Denck H, Karnicka-Mlodkowska H, Vogt-Moykopf J et al. Surgery for cure followed by chemo and radio-therapy for small cell lung carcinoma. 2nd Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Bordeaux, France, 1988.
21. Hara N, Ohta M, Ichinose Y, Motohiro A et al. Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. J Surg Oncol 1991; 47:53-61.
22. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group Experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:385-393.
23. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, Feld R, Goss PE, Pearson FG. Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:196-200.