

Factores pronósticos en el carcinoma microcítico de pulmón

J. Sánchez de Cos Escuín, F. Masa Jiménez, J.L. de la Cruz Ríos y M.C. Vergara Fiordia

Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la S.S. San Pedro de Alcántara. Cáceres.

En 71 pacientes con carcinoma microcítico de pulmón (30 con enfermedad limitada y 41 con enfermedad diseminada), se analizó la asociación con el tiempo de supervivencia y la respuesta al tratamiento de las siguientes variables pretratamiento: edad, grado ECOG, estadio, presencia de adenopatías mediastínicas, síndrome de vena cava superior, metástasis óseas, hepáticas o encefálicas; número de metástasis, concentración de albúmina sérica, hematocrito y pauta de poliquimioterapia aplicada.

En el conjunto total de casos, el análisis univariado mostró mayor supervivencia asociada a los siguientes parámetros: estadio enfermedad limitada (EL), poliquimioterapia (PQT) con carboplatino (CPT) y vp-16, grados ECOG 0-1, concentración normal de albúmina sérica y ausencia de afección mediastínica. Los dos primeros conservaron valor pronóstico independiente en el modelo multivariado de Cox (EL, $p = 0,012$; PQT, $p = 0,021$). La remisión completa fue significativamente más frecuente en estadio EL ($p = 0,045$).

En estadio enfermedad limitada, sólo la afección mediastínica conllevó una supervivencia más corta ($p = 0,016$). En estadio de enfermedad diseminada, únicamente la presencia de metástasis encefálica mantuvo valor pronóstico en el modelo multivariado.

Arch Bronconeumol 1991; 28:179-185

Introducción

El carcinoma microcítico representa el 20-25 % de los carcinomas primitivos de pulmón^{1,2}. La eficacia de la poliquimioterapia (PQT) frente a dicho tumor está hoy fuera de duda; se obtienen respuestas objetivas en la mayoría de los casos y remisiones completas en el 20-60 %, según las distintas circunstancias³⁻⁵. La actual clasificación en dos estadios (enfermedad limitada y extendida) en función de las posibles metástasis a distancia, aunque útil desde el punto de vista terapéutico, es insuficiente en cuanto a las consideraciones pronósticas. Así, dentro de cada uno de tales grupos, cabe una amplia diversidad de situaciones, en cuanto a edad, sexo o parámetros analíticos, que pue-

Prognostic factors in microcytic carcinoma of the lung

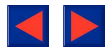
In a series of 71 patients with microcytic carcinoma of the lung (limited disease in 30 patients and disseminated disease in 41) we analyzed the association between survival time and response to treatment with the following pretreatment variables: age, ECOG degree, stage, presence of mediastinal adenopathies, superior vena cava syndrome, metastases to bones, liver, or brain, number of metastases, level of serum albumin, hematocrit, and type of polychemotherapy used. In the overall series of patients univariate analysis revealed a higher survival associated to the following parameters: stage of the limited disease, polychemotherapy with carboplatin and vp-16, ECOG degrees 0-1, normal level of serum albumin, and absence of mediastinal involvement. The first two variables had an independent prognostic value in Cox multivariate model ($p = 0.012$ and $p = 0.021$, respectively). Complete remission was significantly more frequent in cases with limited disease ($p = 0.045$). In cases of limited disease only the presence of mediastinal involvement induced a shorter survival ($p = 0.016$). During the stage of disseminated disease only the presence of encephalic metastases had a prognostic value in the multivariate analysis model.

den influir notablemente en la supervivencia. La identificación de tales factores pronósticos es imprescindible para poder comparar con fiabilidad y precisión la eficacia de distintas pautas de PQT. Con este objetivo, en el presente trabajo se analiza la relación de un conjunto de variables clínicas, analíticas y radiológicas con la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los casos diagnosticados histológicamente de carcinoma microcítico de pulmón, desde enero de 1985 hasta septiembre de 1990. De 95 historias clínicas revisadas, 24 fueron excluidas por documentación insuficiente y/o tratamiento incompleto: 14 casos carecían de ecografía abdominal y/o TAC, lo que impidió un estadiaje adecuado; en dos pacientes, el pésimo estado gene-

Recibido el 12-11-1991 y aceptado el 31-12-1991.



ral impidió iniciar el tratamiento con PQT; cuatro pacientes rechazaron voluntariamente dicho tratamiento; nueve fueron excluidos por haber recibido menos de tres ciclos (uno de ellos falleció por sepsis neutropénica después del primer ciclo; seis abandonaron por intolerancia digestiva; en los dos restantes se perdió el seguimiento antes del tercer ciclo).

A los 71 pacientes finalmente incluidos se les había practicado: examen clínico, analítica (hematimetría, urea, creatinina, ácido úrico, glucemia, Ca, P, Na, K, transaminasas, fosfatasas alcalinas y proteinograma), radiografía de tórax, ECG, broncofibroscopia y estudio de extensión, que incluía ecografía abdominal, así como gammagrafía ósea y TAC corporal total si no existían previamente criterios de metástasis a distancia. Una vez completado dicho estudio fueron clasificados como: a) enfermedad limitada (EL): tumor confinado a un hemitórax con o sin adenopatías mediastínicas abarcables en un portal de radioterapia, excluyendo los casos con metástasis pleurales o invasión de grandes vasos, y b) enfermedad diseminada (ED), que comprendía los casos no incluíbles en el apartado anterior.

Características de los pacientes

Todos eran varones, con edades comprendidas entre los 44 y 81 años (edad media: 59,5). En cuanto al estadio, 30 fueron clasificados como EL y 41 como ED. En la tabla I se exponen las características clínicas y analíticas de los pacientes, clasificados según el grado de extensión y la pauta de tratamiento recibida.

Tratamiento

A lo largo del tiempo considerado, se han empleado sucesivamente tres pautas diferentes de PQT:

Pauta 0: seis ciclos de ciclofosfamida (750 mg/m² de superficie corporal), adriamicina (50 mg/m²) y vincristina (2 mg), con tres semanas de intervalo entre cada ciclo. Este esquema se aplicó desde enero de 1985 hasta octubre de 1986.

Pauta 1: seis ciclos de carboplatino (CPT) (400 mg/m² el día uno) y vp-16 (500 mg/m², repartido en tres dosis: el día 1.º por vía endovenosa y los días 2.º y 3.º, por vía oral), asimismo cada tres semanas. Se empleó desde noviembre de 1986 hasta diciembre de 1988.

Pauta 2 (alternante): los ciclos 1.º, 3.º y 5.º, similares a los de la pauta B; en los ciclos 2.º, 4.º y 6.º se administró: ciclofosfamida (1.000 mg/m²), adriamicina (50 mg/m²) y farmorubicina (50 mg/m²). Esta pauta fue aplicada desde julio de 1988 hasta septiembre de 1990.

Desde julio hasta diciembre de 1988, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la pauta 1 o 2.

Las dosis eran corregidas en función de los recuentos hematimétricos practicados al inicio de cada ciclo, según criterios expuestos en una publicación previa⁵.

Todos los pacientes en remisión completa y aquéllos con EL y remisión parcial fueron sometidos a radioterapia sobre lecho tumoral y mediastino (dosis total: 40-60 Gy). A los que obtuvieron remisión completa, se les aplicó irradiación craneal profiláctica (30 Gy).

Reevaluación

Una vez concluidos los ciclos programados, los pacientes fueron sometidos a nuevo examen clínico, analítico y radiológico; asimismo, se practicó nueva broncofibroscopia, con biopsia y cepillado en los casos en que se sospechaba remisión completa. Los criterios de respuesta fueron los siguientes: a) remisión completa (RC): desaparición de todos los signos de tumor (incluyendo la biopsia bronquial); b) remi-

TABLA I
Características de los pacientes clasificados según grados de extensión y pautas de tratamiento

	Enfermedad limitada (n = 30)	Enfermedad diseminada (n = 41)	Total de casos (n = 71)
Edad:			
de 40 a 60 años	43,3 %	39,0 %	40,8 %
de 61 a 70 a.	36,7 %	46,3 %	42,3 %
mayor de 70 a.	20,0 %	14,7 %	16,9 %
ECOG:			
grados 0 y 1	43,3 %	9,7 %	23,9 %
grado 2	56,7 %	66,0 %	62,0 %
grado 3	0,0 %	24,3 %	14,1 %
Afección mediastínica	56,7 %	85,4 %	73,2 %
SVCS	13,3 %	32,2 %	19,7 %
Hematocrito < 40 %	23,5 %	7,4 %	14,1 %
Albúmina sérica < 3 g %	12,0 %	20,0 %	16,6 %
	Pauta 0 CAV (n = 12)	Pauta 1 CPT + VP16 (n = 30)	Pauta 2 Alternante (n = 29)
Edad:			
de 40 a 60 a.	58,3 %	33,3 %	44,4 %
de 61 a 70 a.	33,3 %	53,3 %	34,5 %
mayor de 70 a.	8,4 %	13,4 %	24,1 %
Estadio:			
EL	25,0 %	50,0 %	41,4 %
ED	75,0 %	50,0 %	58,6 %
ECOG:			
grados 0 y 1	16,7 %	23,3 %	27,6 %
grado 2	66,7 %	66,7 %	55,2 %
grado 3	16,6 %	10,0 %	17,2 %

CAV: ciclofosfamida, adriamicina y vincristina; CPT: carboplatino; EL: enfermedad limitada; ED: enfermedad diseminada; SVCS: síndrome de vena cava superior.

sión parcial (RP): reducción de más de 50 % del volumen inicial de la masa tumoral medible (mediante el producto de dos diámetros en planos diferentes) y c) ausencia de respuesta (no R): los casos no incluíbles en los apartados anteriores.

Seguimiento

Una vez finalizado el tratamiento, los pacientes fueron revisados cada dos o tres meses en régimen ambulatorio; 61 pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento, siendo las supervivencias mínima y máxima de tres y 25 meses, respectivamente.

Un paciente sometido a la pauta 0 se trasladó de lugar de residencia, perdiéndose el seguimiento a los siete meses. Otros nueve pacientes permanecían vivos al concluir el estudio: dos habían sido tratados con la pauta 1 (con seguimiento de 16 y 17 meses) y siete con la 2 (seguimiento entre seis y nueve meses).

Métodos estadísticos

1.º Análisis univariado.

En primer lugar, se analizó la relación con la supervivencia de los siguientes parámetros pretreatmento, estratificados según se muestra en la tabla II.



Edad, estadio, grado ECOG, presencia o ausencia de: a) adenopatías mediastínicas, b) síndrome compresivo de vena cava superior (SVCS), cifra de albúmina sérica y pauta de PQT. Para ello se compararon las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) mediante la prueba log-rank. Estas pruebas se efectuaron tanto en el conjunto total de casos como en cada estadio por separado (EL y ED). En el grupo ED se estudiaron, además, los siguientes parámetros: presencia o ausencia de: a) metástasis óseas, b) metástasis hepáticas, c) metástasis encefálicas y d) número de localizaciones metastásicas.

Para comprobar la asociación estadística de dichas variables con la respuesta al tratamiento (presencia o ausencia de RC) se emplearon las pruebas de la chi al cuadrado o la exacta de Fisher, según el número de casos.

2.º Análisis multivariado.

Una vez realizado el análisis univariado, aquellas variables que tenían asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la supervivencia se fueron incluyendo progresivamente en un modelo multivariado, añadiendo una en cada etapa y reajustando el modelo cada vez, hasta no poder añadir más variable con $p < 0,05$ (procedimiento denominado *step-wise* en la literatura anglosajona⁶), según la prueba de Cox o de riesgos proporcionales⁷, para comprobar cuales de ellas mantenían información pronóstica independiente. Dicho modelo asume la proporcionalidad entre la tasa de riesgo de fallecimiento para cada combinación de variables y la tasa basal o de referencia, que es la correspondiente a los casos en que todas las variables predictivas adoptan el valor cero. Dado que las tres pautas de PQT aplicadas no se corresponden con tres grados sucesivos de un solo parámetro, dicha variable fue desdoblada en otras dos binarias: a) tratamiento 1: asigna el valor uno a la pauta de carboplatino más vp-16 y el valor cero a las restantes, y b) tratamiento 2: asigna el valor uno a la pauta alternante y cero a las demás.

La diferencia entre la llamada *p* de entrada (cuando la variable en cuestión acaba de incorporarse al modelo) y la de salida (valor de *p* en el modelo final) proporciona una estimación de la medida en que una variable ya incluida en el modelo se hace redundante al añadir otras nuevas. En la tabla de resultados se muestra también el intervalo de confianza al 95 % del riesgo de fallecimiento del grupo 1 con respecto al 0.

Los cálculos estadísticos fueron realizados mediante el paquete informático de estadística PRESTA del FISS.

Resultados

1.º Análisis univariado:

En el conjunto total de pacientes, la variable que mostró un impacto más favorable sobre la supervivencia fue el estadio 0 (EL) ($p = 0,0002$), siendo la probabilidad de supervivencia a los 12 meses del 61,2 %, frente al 14,4 % para los casos de ED (fig. 1, tablas III y IV). El grado ECOG, la presencia de afección ganglionar, la concentración de albúmina sérica y el tipo de PQT aplicada también se relacionaron significativamente con la supervivencia. Con respecto a la PQT, los mejores resultados se obtuvieron con la pauta 1 (CPT más vp-16), donde los porcentajes de supervivencia a los 12 y 18 meses fueron 47,1 % y 27,8 %, respectivamente (tabla IV). La edad, la presencia de SVCS y la cifra de hematocrito no se asociaron estrechamente con la supervivencia (tabla III).

Al estudiar cada estadio por separado, se observó que, en el subgrupo EL, la ausencia de adenopatías mediastínicas era el factor pronóstico más favorable ($p = 0,016$; fig. 2, tabla III), con probabilidad de 75 % de sobrevivir al año, frente al 49 % para los que presentaban dicha afección. En dicho estadio, ningún

TABLA II
Estratificación de las variables predictivas

	grado 0	grado 1	grado 2
Edad	40-60	61-70	> 70
Estadio	Enfermedad limitada	Enfermedad diseminada	
Grados ECOG	0-1	2	3
Afección mediastínica	no	sí	
SVCS	no	sí	
Hematocrito	> 40 %	< 40 %	
Albúmina sérica (g %)	> 3,5	3-3,5	< 3
Tratamiento	CAV	CPT + VP-16	alternante
Metástasis óseas	no	sí	
Metástasis hepáticas	no	sí	
Metástasis cerebral	no	sí	
N.º de metástasis (sólo en grupo enfermedad diseminada)	1	> 1	

CAV: ciclofosfamida, adriamicina y vincristina; CPT: carboplatino; SVCS: síndrome de vena cava superior.

TABLA III
Relación de las variables predictivas con la supervivencia en meses. Análisis univariado

	Enfermedad limitada (n = 30)	Enfermedad diseminada (n = 41)	Total de casos (n = 71)
	valor de p	valor de p	valor de p
Estadio	-	-	0,0002*
Edad	0,2694	0,2115	0,09
Grado ECOG	0,2517	0,9296	0,0109*
Afección mediastínica	0,0162*	0,1001	0,0297*
SVCS	0,5119	0,0229*	0,5978
Albúmina sérica	0,7633	0,069	0,0247*
Hematocrito	0,1448	0,6569	0,0913
Tratamiento	0,0892	0,5706	0,0212*
Metástasis óseas	-	0,1159	-
Metástasis hepáticas	-	0,2172	-
Metástasis cerebral	-	0,0089*	-
N.º de metástasis	-	0,0219*	-

* *p* (prueba log-rank) < 0,05; SVCS: síndrome de vena cava superior.

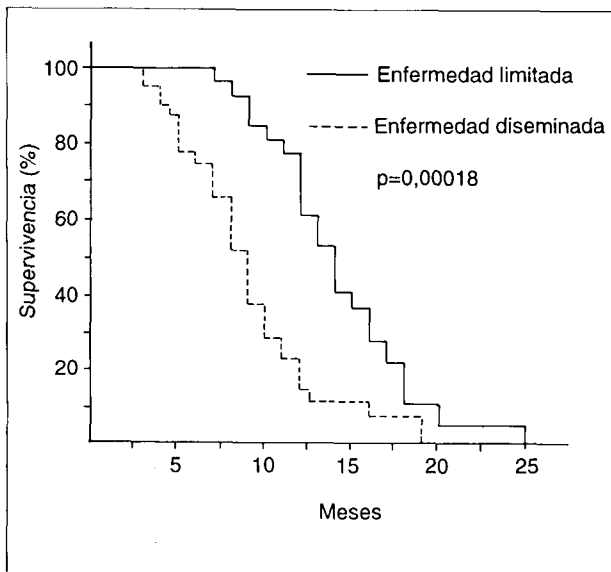
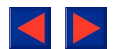


Fig. 1. Total de casos. Supervivencia por estadios.

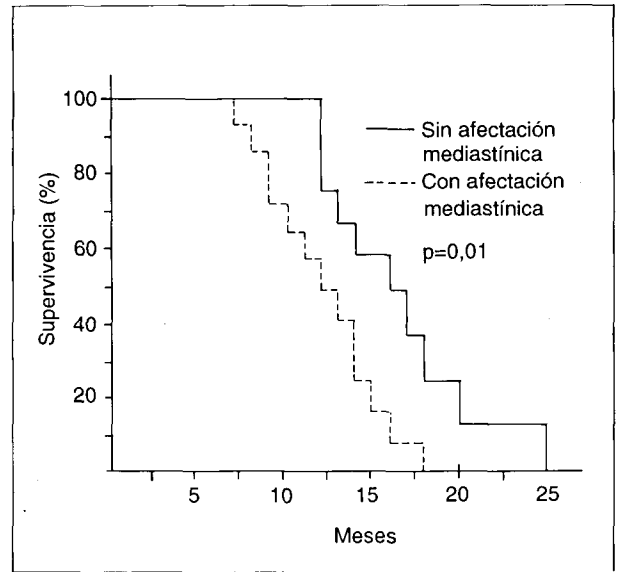


Fig. 2. Enfermedad limitada. Afectación mediastínica y supervivencia.

otro factor se relacionó significativamente con la supervivencia.

Dentro del subgrupo ED, la presencia de metástasis cerebrales implicó un pronóstico más sombrío ($p = 0,009$; fig. 3). La misma relación se observó para los casos con dos o más localizaciones metastásicas. Por el contrario, el SVCS se asoció a un mejor pronóstico (tabla III).

2.º Análisis multivariado:

En el grupo total, el estadio y la pauta de tratamiento tipo 1 (CPT más vp-16) fueron los únicos factores que mantuvieron capacidad pronóstica independiente (tabla V).

En el subgrupo ED, de las tres variables con capacidad predictiva en la prueba univariada, sólo una (la existencia de metástasis cerebrales) conservó significación en el modelo multivariado (tabla V).

Por último, en cuanto a la asociación de las variables pretratamiento con el tipo de respuesta a la PQT

(presencia o ausencia de RC), sólo el estadio EL, en el grupo global, se asoció significativamente con la RC: 50 % frente a 24,4 % para el estadio ED (tabla VI).

Comentarios

En la última década se han ensayado nuevos agentes quimioterápicos, aislados o combinados en diversas pautas de PQT, sin que hasta el momento se haya evidenciado un sustancial avance en la supervivencia a largo plazo. Más recientemente, algunos autores proponen diversificar los esquemas de tratamiento, inclu-

TABLA IV
Supervivencia según grados de extensión y pautas de tratamiento

	Supervivencia a los 12 meses	Supervivencia a los 18 meses
	% (IC al 95 %)	% (IC al 95 %)
Enfermedad limitada	61,2 (39,8-77,0 %)	11,0 (2,0-28,7 %)
Enfermedad diseminada	14,4 (5,3-27,9 %)	7,7 (1,6-20,3 %)
Total de casos	34,6 (22,9-46,4 %)	9,3 (3,2-19,3 %)
Pauta 0 (CAV)	16,7 (2,7-41,3 %)	0,0 %
Pauta 1 (CPT + VP-16)	47,1 (28,2-63,9 %)	27,8 (11,0-47,5 %)
Pauta 2 (alternante)	16,1 (5,2-32,4 %)	0,0 %

IC: intervalo de confianza.

TABLA V
Significación de las variables predictivas en el modelo multivariado (modelo de Cox o de riesgos proporcionales)

Total de casos (n = 71)			
	p (de entrada)	p (de salida)	riesgo relativo del grupo 1 respecto al 0 (IC al 95 %)
Estadio	0,0004	0,0125*	1,19-4,48
Tratamiento 1	0,0272	0,0272*	0,29-0,93
Grado ECOG	0,5352	0,5352	0,73-1,82
Enfermedad diseminada (n = 41)			
	p (de entrada)	p (de salida)	riesgo relativo del grupo 1 respecto al 0 (IC. al 95 %)
Metástasis cerebral	0,0106	0,039*	1,05-11,84
SVCS	0,0628	0,0628	0,19- 1,06

* $p < 0,05$ en el modelo final; IC: intervalo de confianza; SVCS: síndrome de vena cava superior.

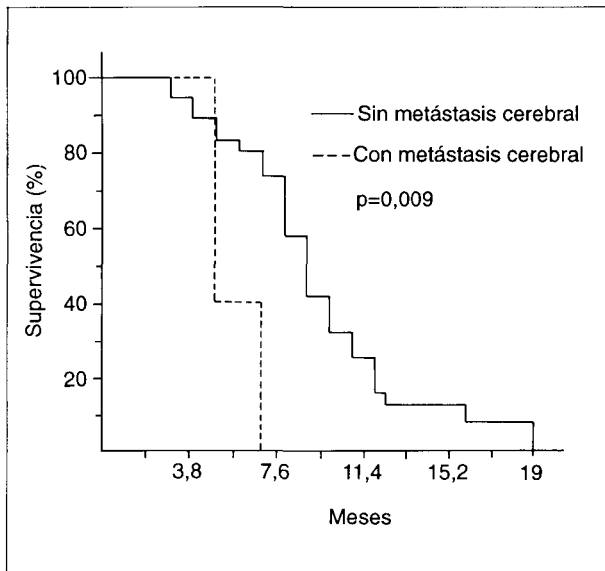
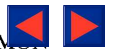


Fig. 3. Enfermedad diseminada. Metástasis cerebral y supervivencia.

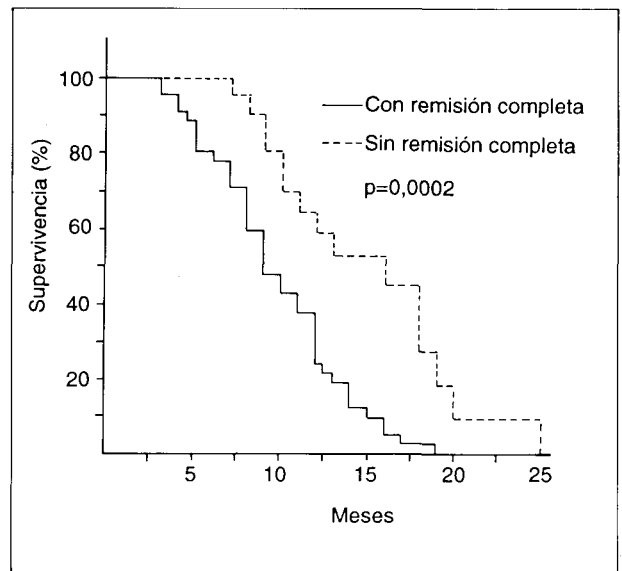


Fig. 4. Total de casos. Respuesta al tratamiento y supervivencia.

yendo pautas menos agresivas en pacientes ancianos o con estadios más avanzados con el propósito de optimizar la relación beneficio/riesgo, adecuando ésta a las distintas circunstancias⁸. Para ello y para comparar con fiabilidad y precisión la eficacia de nuevas pautas de PQT, es necesario identificar los factores de mayor relevancia pronóstica. Esta cuestión ha merecido especial atención en los últimos años^{4, 9-17}.

A este respecto, la clasificación actual en dos estadios (EL y ED), además de consecuencias terapéuticas (posibilidad de cirugía en algunos casos, o de añadir radioterapia a la PQT en otros) conlleva una indudable significación pronóstica. En nuestra serie, el estadio EL se asoció claramente a una supervivencia mayor ($p = 0,0002$), siendo el criterio de mayor importancia pronóstica; asimismo, fue el único parámetro que se relacionó significativamente con la remisión completa. Aunque en algunos trabajos parece concluirse que tal capacidad pronóstica puede ser sustituida con ventaja por una combinación de determinaciones analíticas sencillas (albúmina, LDH, ASAT o hematocrito, entre otras)^{12, 13, 17}, en la mayoría de estudios que abarcan amplias series, el estadio se mantiene como el dato de mayor significación al respecto^{4, 9, 18}.

Además del estadio, otro factor pronóstico generalmente admitido es el estado general^{4, 9, 11}, valorado con distintas escalas (Karnofsky, ECOG). Dicho factor ha mostrado significación incluso en análisis multivariados^{11, 16, 19}.

La edad de los pacientes, aunque con algunas discrepancias al respecto, no ha demostrado relevancia pronóstica^{4, 16}. Nosotros tampoco hallamos diferencias significativas ni en el total de pacientes ni en cada estadio por separado. En lo concerniente al sexo, varias publicaciones recientes que incluyen series muy numerosas han puesto claramente de manifiesto el

mejor pronóstico del sexo femenino^{11, 20, 21}. Obviamente, en este trabajo no se ha podido estudiar este aspecto ya que todos los pacientes eran varones.

En cuanto a la clasificación TNM, de gran utilidad en otro tipo de tumores pulmonares, no ha sido considerada especialmente adecuada para el carcinoma microcítico^{4, 10} y pocos trabajos hacen referencia al estadio N. Sin embargo, Osterlind y Andersen destacan la larga supervivencia de los pacientes operados, aunque concluyen con la imposibilidad de decidir si tal buen

TABLA VI
Relación de las variables predictivas con la respuesta al tratamiento (presencia o ausencia de remisión completa).
Análisis univariado

	Enfermedad limitada (n = 30) valor de p	Enfermedad diseminada (n = 41) valor de p	Total de casos (n = 71) valor de p
Estadio	—	—	0,045*
Edad	0,99	0,66	0,51
ECOG	0,99	0,53	0,618
Afección mediastínica	0,1	0,836	0,574
SVCS	0,29	0,96	0,785
Albúmina sérica	0,25	0,28	0,908
Hematocrito	—	0,59	—
Tratamiento	—	—	0,217
Metástasis óseas	—	0,296	—
Metástasis hepáticas	—	0,91	—
Metástasis cerebral	—	0,753	—
N.º de metástasis	—	0,09	—

* p (chi cuadrado o exacta de Fisher) < 0,05; SVCS: síndrome de vena cava superior.



pronóstico es atribuible al efecto de la resección en sí o al posible sesgo derivado de la selección de dichos pacientes⁹. Por otro lado, Spiegelman et al encuentran que, en los casos de EL, la presencia de adenopatías supraclaviculares tiene un impacto desfavorable casi significativo¹¹. Nosotros hemos observado que en el conjunto global de casos y, de forma más acusada, en el subgrupo EL, la presencia de adenopatías mediastínicas implicó una supervivencia más corta; en este último subgrupo, resultó el único criterio predictivo de importancia (fig. 2, tabla II). Por ello, consideramos que, en dicho estadio, la búsqueda cuidadosa de una posible extensión de la enfermedad al mediastino es importante no sólo con vistas al tratamiento (posibilidad de cirugía), sino por su trascendencia pronóstica.

Además de los síntomas y signos clínicos, se han estudiado una gran variedad de parámetros analíticos en relación con la supervivencia, tales como los niveles de albúmina sérica, LDH, ASAT, Na, bicarbonato, ácido úrico, fosfatasas alcalinas, hematocrito, etc. Entre ellos, la albúmina y la LDH han demostrado en casi todas las investigaciones una estrecha relación con la supervivencia, siendo para algunos tan relevante al respecto como el estadio^{9, 12, 13, 17}. Nosotros observamos dicha relación con la albúmina sérica en el conjunto total de casos, de modo que los pacientes que presentaron una cifra normal antes del tratamiento tuvieron una supervivencia más larga. Sin embargo, al incluir dicha variable en el análisis multivariado desapareció su poder pronóstico. Con respecto a la cifra de hematocrito, no encontramos significación alguna.

En el subgrupo ED, se halló que el criterio pronóstico más desfavorable fue la presencia de metástasis cerebral, criterio controvertido en la literatura⁴; a diferencia de otros autores, no encontramos peor pronóstico para los casos con metástasis óseas o hepáticas²⁰. En cuanto al número de localizaciones metastásicas, coincidimos con la mayoría en una supervivencia más corta a medida que aumenta aquél^{11, 20}. Sorprendentemente, la presencia de SVCS se asoció a mayor supervivencia. Sin embargo, este hallazgo no parece muy consistente, ya que dicho signo clínico no conllevó significación pronóstica, ni en el subgrupo EL, ni en el grupo global.

En los últimos años se han introducido nuevas modalidades de PQT, incluyendo pautas alternantes en un intento de evitar la aparición de resistencias, sin que hasta ahora se hayan alcanzado sustanciales avances. En una publicación reciente⁵ comparamos los resultados de dos pautas: una secuencial y otra alternante, que se corresponden con las pautas 1 y 2 de este trabajo: no hubieron diferencias en las tasas de remisión, pero no se compararon las supervivencias por el considerable menor tiempo de seguimiento para la alternante, ya que ambas no se aplicaron simultáneamente. Al finalizar el presente estudio, permanecían con vida nueve pacientes, siete de los cuales habían recibido el esquema alternante y estaban asintomáticos en ese momento, con un seguimiento com-

prendido entre seis y nueve meses. Por ello, hasta que estos enfermos sean controlados durante un tiempo mayor, la mejoría significativa de la supervivencia obtenida con el tratamiento secuencial (carboplatino y vp-16) debe interpretarse con cautela. En su trabajo sobre factores pronósticos, Osterlind y Andersen encuentran una mejoría significativa para un tipo de PQT alternante sólo en un reducido subgrupo de los pacientes con ED⁹. Arriagada et al, observaron en una serie de 52 pacientes con EL, que las dosis de ciclofosfamida y cisplatino influían notablemente sobre la duración de la remisión clínica¹⁵.

Por último, hay acuerdo general en que la obtención de una remisión completa es un requisito indispensable para albergar expectativas favorables^{14, 19} (fig. 4), por lo que es importante identificar los factores que puedan predecir la misma. En este estudio, hemos encontrado que sólo el estadio limitado se asoció significativamente a la posibilidad de obtener dicha respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson BE, Minnu JD. Small cell lung cancer. En: Fishman AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. Mc Graw Hill: New York 1988; 1971-1982.
2. Sánchez de Cos J, Redondo J, Sever A, García A, De la Cruz JL, Masa F. Carcinoma broncopulmonar. Estudio epidemiológico-clínico de 157 casos. Atención Primaria 1989; 6:304-311.
3. García Conde J, Alberola V, Lluch A. Avances en el tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón. En: Avances en Medicina Interna. Ediciones Arán: Madrid 1988:79-88.
4. Abrams J, Doyle LA, Aisner J. Staging, prognosis factors and special considerations in small cell lung cancer. Semin Oncol 1988; 15:261-277.
5. Sánchez de Cos J, Masa F, De la Cruz JL, Martínez A. Poliquimioterapia secuencial (carboplatino/Vp-16) versus alternante (carboplatino/Vp-16 y ciclofosfamida/vincristina/adriamicina) en el carcinoma microcítico de pulmón. Arch Bronconeumol 1990; 26:292-296.
6. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Selecting the best regression equation. En: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, 2.ª ed. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston: Pws-Kent P Company 1988; 314-341.
7. Cox DR. Regression models and life-tables. JR Statistical Soc 1972; 34:187-220.
8. Carney DN, Grogan L, Smit F, Harford P, Berendsen HH, Postmus PE. Single-agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. Semin Oncol 1990; 17(suppl 2):49-53.
9. Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. Cancer Res 1986; 46:4.189-4.194.
10. Hainsworth JD, Johnson DH, Farese RV, Macey JW, Vaughn WK, Greco FA. Limited stage small cell lung cancer: analysis of clinical prognostic factors. South Med J 1987; 80:1.508-1.512.
11. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH et al. Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. J Clin Oncol 1989; 7:344-354.



12. Cohen MH, Makuch R, Jonhston-Early A et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:187-195.
13. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985; 45:2.878-2.882.
14. Santabàrbara P. Evolución y pronóstico en el cáncer de pulmón. En: Vidal A, Estapé J, S. Lloret J. *Cáncer de pulmón*. Barcelona: Ed Doyma SA, 1990:88-98.
15. Arriagada R, de The H, Le Chevalier T et al. Limited small cell lung cancer: possible prognostic impact of initial chemotherapy doses. *Bull Cancer (Paris)* 1989; 76:604-615.
16. Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N. Pre-treatment prognostic factors and scoring system in 407 small cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987; 39:146-149.
17. Vincent MD, Ashley SE, Smith IE. Prognostic factors in small cell lung cancer: A simple prognostic index is better than conventional staging. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:1.589-1.599.
18. Wolf M, Havemann K, Holle R, Drings P, Hans K, Schroeder M. Rezidivhäufigkeit und langzeit Überleben beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Onkologie* 1987; 10:357-366.
19. Shinkai T, Sakuri M, Eguchi K et al. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate analysis in the National Cancer Center Hospital. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19:135-141.
20. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988; 85:194-196.
21. Crown JPA, Chahinian AP, Jaffrey IS, Glidewell OJ, Kaneko M, Holland JF. Predictors of 5-year survival and curability in small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 66:382-386.