

# ¿PARA QUÉ LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER BRONCOGÉNICO?

A. López Encuentra

Servicio de Neumología. Hospital 12 Octubre. Madrid.

Obviamente, el objetivo de cualquier tratamiento es que éste tenga utilidad. La utilidad terapéutica viene definida por la demostración de que se modifica favorablemente la historia natural de la enfermedad, sin grave perjuicio para el paciente. Aunque el factor económico también puede incluirse en este concepto de utilidad, las mayores expectativas del paciente y del médico están contenidas en la conceptualización inicial<sup>1</sup>.

En el carcinoma broncogénico, la utilidad terapéutica de la quimioterapia se concreta, habitualmente, en el incremento de la longitud de vida de estos pacientes, sin menoscabo de su calidad.

Por otro lado, el carcinoma broncogénico no es una única enfermedad (desde el punto de vista pronóstico y de las indicaciones para las diferentes alternativas terapéuticas) y ocurre en seres humanos con diferentes formas de interrelación con el tumor (repercusión clínica, psicológica). Ello conforma la imposibilidad de contestar con una única respuesta, en términos de utilidad terapéutica, a la pregunta que se señala en el título editorial.

Para avanzar en respuestas más precisas es necesario considerar la clasificación de la enfermedad (estirpe y estadio) y del enfermo, si el objetivo es aumentar la longitud de vida y/o su calidad, y si la modalidad terapéutica tendría aplicabilidad clínica o sería indicación de pauta de investigación.

Dentro de las variables mencionadas es necesario subrayar que los criterios de medida para la clasificación de enfermedad han sido recientemente actualizados y establecidos con un consenso internacional<sup>2</sup>, pero que otros aspectos como la conceptualización y la medida de la calidad de vida en estos pacientes<sup>3</sup> o las normas para la investigación terapéutica<sup>4</sup>, están en desarrollo continuo.

En relación con la calidad de vida se observó, en una revisión de la literatura sobre ensayos clínicos del cáncer, que entre 1956 y 1976 sólo un 5% de los estudios mostraban datos de resultados con alguna medida en la calidad de vida<sup>5</sup>. Últimamente se han

efectuado intentos de combinar en un solo índice los datos de cantidad y calidad de vida<sup>6</sup>.

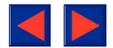
Diversas variables deben ser contempladas para que los resultados de los estudios de investigación pudieran ser aplicables. Entre estas variables pueden destacarse la presencia o no de una correcta clasificación de enfermedad –enfermo, la clasificación de otros factores pronósticos, la presencia o no de tratamientos previos, la existencia de criterios y sistemas de medida válidos y reproducibles para evaluar respuesta, la intensidad de tratamiento o la descripción del sistema de información de datos<sup>4</sup>.

A pesar de que no todos los estudios reúnen estas condiciones, el conocimiento sobre el valor terapéutico de la quimioterapia en el carcinoma broncogénico ha ido creciendo durante la segunda mitad del presente siglo.

La quimioterapia inició su utilización clínica en 1948 con el uso de la mostaza nitrogenada<sup>7</sup>. Desde entonces se han utilizado múltiples drogas, diferentes dosis y variables combinaciones terapéuticas. En la década de los años 70, la quimioterapia significó una esperanza para los carcinomas broncogénicos tipo anaplásico de células pequeñas, al aumentar su supervivencia, pero posteriormente se detectó un bajo nivel de pacientes curados<sup>8</sup>. La quimioterapia agresiva de inducción, las secuencias alternantes de tratamiento con drogas sin potenciales resistencias cruzadas o el tratamiento de las "zonas santuario" no han mejorado la supervivencia global de forma llamativa. Finalmente en la estirpe no anaplásico de células pequeñas, la quimioterapia no ha demostrado que haya modificado la historia natural de esta enfermedad de forma significativa.

Sin embargo, en los últimos años existe un renovado interés por la quimioterapia en el carcinoma broncogénico. Este tema ha sido revisado recientemente<sup>9-11</sup> y de estos análisis se pueden destacar varias observaciones:

1. Mantenimiento en el nivel de respuestas terapéuticas en el carcinoma broncogénico anaplásico de cé-



lulas pequeñas en cuanto al aumento de supervivencia y a la mejora de la calidad de vida.

2. Observación de que un 50 % aproximadamente de pacientes con carcinoma broncogénico no tienen en la actualidad una indicación terapéutica radical claramente útil (no indicación de resección, no estirpe anaplásico de células pequeñas), pero en los que se ha detectado un 40 % de nivel de respuesta con la combinación cisplatino-etopósido, o hasta un 55 % para la combinación ifosfamida, cisplatino y mitomicina C.

3. Detección de que la mayoría de los fracasos de la terapéutica quirúrgica del carcinoma broncogénico lo son por la aparición de enfermedad extendida metastásica más que por recidiva local.

4. Aumento del interés en las terapéuticas multimodales neoadyuvantes (en parte por la observación del hecho mencionado en el punto anterior), que incluye a la quimioterapia junto con la cirugía, radioterapia y/o la segunda generación de la inmunoterapia.

Concretando por estirpe y estadio, varios protocolos de la EORTC y del Lung Cancer Study Group (LCSG) están en activo para la combinación de la cirugía y quimioterapia postoperatoria en anaplásico de células pequeñas en estadios iniciales.

En el carcinoma broncogénico anaplásico de células pequeñas, la quimioterapia aparece como arma terapéutica sola (enfermedad extendida) o asociada a radioterapia concurrente (enfermedad localizada) y siendo ésta una terapéutica adoptada como práctica clínica habitual.

En el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas, la introducción de pautas terapéuticas que incluyen la quimioterapia se basan, en gran parte, en los estudios del LCSG de los últimos años, como la quimioterapia postoperatoria en el estadio I (LCSG801) o en el II (LCSG772) (LCSG 833). Algunos de estos estudios están aún en desarrollo y en otros los datos se basan sobre carcinomas broncogénicos con ciertas estirpes (adenocarcinomas o anaplásicos de células grandes), discutiéndose en algunos trabajos si el deterioro de la calidad de vida secundario a la toxicidad medicamentosa compensa el incremento en la supervivencia (LCSG772).

En el carcinoma no anaplásico de células pequeñas con estadio III-a por afectación mediastínica, también se ha introducido la indicación de quimioterapia postoperatoria en caso de afectación de escasa extensión (LCSG772), o cuando la cirugía es calificada como no curativa, asociándose en este último caso a radioterapia (LCSG791).

Por último, se ha preconizado por algunos autores la quimioterapia preoperatoria en esta población de carcinoma broncogénico<sup>12</sup>.

Es necesario señalar que, a pesar de que existen algunas evidencias de buenos resultados con estas terapéuticas combinadas en no anaplásicos de células pequeñas con estadio I a III, la utilización de la quimioterapia está aún sometida a estudios de investigación, que podrán confirmar o desmentir su utilidad terapéutica.

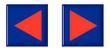
En el carcinoma no anaplásico de células pequeñas con estadio IV, la quimioterapia ha desarrollado un trabajo de investigación en fases I y II, que aún persiste en la búsqueda de nuevas dosis y combinaciones. A nivel de la práctica clínica, pacientes individualizados con carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas y con estadio IV, se puede considerar el efectuar un intento terapéutico similar al diseño descrito en el ensayo clínico terapéutico en donde n es la unidad<sup>13, 14</sup>. Se trataría, bajo ciertas condiciones, de testar en el paciente concreto la utilidad de un tratamiento quimioterápico. Para evitar la yatrogenia indiscriminada<sup>15</sup> habría que ser muy cuidadoso en las indicaciones y en los controles de eficacia y de los efectos colaterales. Aquellos pacientes con un carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas, con estadio IV y estado clínico aceptable (y posiblemente en los más jóvenes), podrían ser tratados con dos ciclos de quimioterapia (cisplatino y etopósido). La determinación de este número de ciclos se basa en que las respuestas ocurren habitualmente entre las 6 y las 12 semanas de ser iniciado el tratamiento. En caso de que la respuesta no fuera favorable, se abandonaría el ensayo terapéutico. Si la respuesta fuera favorable y la toxicidad fuera moderada o severa (atención a la determinación de los criterios objetivos verificables de medida de respuesta y toxicidad), también se suspendería el tratamiento.

Si la respuesta es favorable y la toxicidad es escasa se mantendrían sucesivos ciclos terapéuticos.

En resumen, en el momento actual la utilidad de la quimioterapia en el carcinoma broncogénico está asumida en cierto tipo de tumores (anaplásico de células pequeñas), pero se está investigando en el resto (no anaplásico de células pequeñas en cualquier estadio) siendo prioritaria dicha investigación al encontrarse indicios muy prometedores con respecto a su utilidad. Se prevé para el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas, un mejor futuro de la quimioterapia como parte de una terapia multimodal para los estadios I, II y III, que para la quimioterapia sola en el estadio IV. En este último caso la pauta propuesta del ensayo terapéutico individualizado puede dar respuesta, si está perfectamente realizado, a un problema clínico habitual, y a la espera de tener resultados favorables con ensayos clínicos randomizados perfectamente diseñados y ejecutados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cutler P. Making medical decisions in problems solving in clinica medicine. From data to diagnosis. Second edition. Ed Cutler P. Baltimore: Williams-Wilkins, 1985.
2. Mountain CF. New international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89 (suppl): 225S-233S.
3. Aaronson NK, Bakker W et al. Multidimensional approach to the measurement of quality of life in lung cancer clinical trials. En: The quality of life of cancer patients. Ed Aaronson NK, Beckman J New York: Raven Press 1987; 63-82.



4. Celter RD, Goldhrisch A. Clinical trials. Lung Cancer 1988; 4:P.73-P.78.
5. Barcelli D, Saracci R. Measuring the quality of life in cancer clinical trials. A sample survey of published trials. Geneva: UICC Technical Report Series, 1978.
6. Beck JR, Pauker SG. A convenient approximation of life expectancy (the DEALE) II. Use in medical decision making. Am J Med 1982; 73:889-897.
7. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver CF et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinomas. Cancer 1948; 1:634-656.
8. Greco FA, Oldham RK et al. Small cell lung cancer. New York: Grune Stratton 1981.
9. Fifth World Conference on Lung Cancer. Interlaken, Switzerland 1988. Lung Cancer 1988; 4 (suppl).
10. Bitran JD, Golomb HM, Little AG, Weichselbaum RR. Lung cancer: A comprehensive treatise. Orlando: Grune-Stratton 1988.
11. Abordaje multidisciplinario del tratamiento del cáncer de pulmón. Ponencia 1.º Congreso Luso-Español de Neumología. Lisboa. Mayo 1989.
12. Martini N, Kris MG. The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2MO). Ann Thorac Surg 1988; 45:370-379.
13. Robin ED, Burke CM. Single-patient randomized clinical trial. Chest 1986; 90:888-892.
14. Guyatt G, Sackett D, Tayler W, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy randomized trials in individual patients. N Engl J Med 1986; 314:889-892.
15. Robin E. Iatroepidemics. A probe to examine systematic preventable errors in (chest) medicine. Am Rev Respir Dis 1987; 135:1.152-1.158.