

TRATAMIENTO CON QUIMIO-RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CELULAS PEQUEÑAS DEL PULMON. ESTUDIO PROSPECTIVO EN 32 PACIENTES

L. BORDERIAS CLAU, J. TERAN SANTOS, R. AGÜERO BALBIN, F. ZURBANO GOÑI, J. DURAN CANTOLLA, J. BARRIO SOTO y A. JIMENEZ GOMEZ

Servicio de Neumología. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander.

Los autores realizan un estudio prospectivo sobre 32 pacientes afectos de carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP), tratados con un régimen mixto de poliquimio-radioterapia (ciclofosfamida, adriamicina, VP-16, vincristina).

Los factores pronósticos fueron el índice de Karnofsky y la extensión tumoral. La supervivencia media fue de 56 semanas para el grupo de enfermedad localizada (EL) y de 34 semanas para los de enfermedad extendida (EE). El porcentaje de respuestas completas en pacientes con EL fue significativamente mayor que el de los que presentaban EE. En la serie hubo tres pacientes con larga supervivencia. Debido a las dosis moderadas empleadas en el protocolo, los efectos secundarios no fueron importantes y no se produjo ninguna muerte tóxica.

Arch Bronconeumol 1987; 23:10-14.

Introducción

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por carcinoma en los hombres de más de 35 años y la segunda en las mujeres de edades comprendidas entre 35 y 74 años¹.

En el momento del diagnóstico de los pacientes, la enfermedad está diseminada, afectando a ganglios regionales o presentando metástasis a distancia. Sin embargo, incluso en los sujetos portadores de una enfermedad localizada, la supervivencia a los cinco años es la excepción más que la regla².

La OMS en 1977, clasificó histológicamente a los diferentes tipos de neoplasias pulmonares, correspondiendo el grupo II al carcinoma de células pequeñas, siendo subdividido de acuerdo a la morfología celular en: fusiforme, poligonal, linfocítico y

Chemotherapy with radiotherapy in the treatment of undifferentiated small cell lung carcinoma. Prospective study on 32 patients

The authors conducted a prospective study on 32 patients with small cell lung carcinoma (CPCP) treated with a mixed regimen of polichemotherapy (cyclophosphamide, adriamycin, VP-1, vincristine) and radiotherapy.

The prognostic factors were the Karnofsky index and the spreading of the tumour. The mean survival time was 56 weeks for the group with local disease (EL) and 34 weeks for the patients with disseminated disease (EE). The percentage of complete responses among EL patients was significantly greater than in the EE group of patients. Three patients of this series showed a long survival. Due to the moderate dosage used in the protocol, side effects were mild and no death was attributable to toxic drug effects.

otros. El carcinoma de células pequeñas representa un 15-20 % en la mayoría de las series del total de neoplasias pulmonares^{3,4}.

El presente trabajo describe los resultados obtenidos en 32 pacientes portadores de CPCP que recibieron tratamiento poliquimioterápico, siendo el objetivo fundamental evaluar la efectividad de la terapéutica en relación al porcentaje de grandes supervivientes.

Material y métodos

Treinta y dos pacientes portadores de carcinoma pulmonar de células pequeñas fueron tratados con un régimen combinado de poliquimio-radioterapia y seguidos, al menos, durante 36 meses.

La totalidad de los enfermos eran varones, con una edad media de 61 años (41-65) y Karnofsky medio del 70 %.

Trece enfermos presentaban enfermedad localizada, definida como «tumor confinado a un hemitórax y afectación de adenopa-

Recibido el 20-3-1986 y aceptado el 3-7-1986.

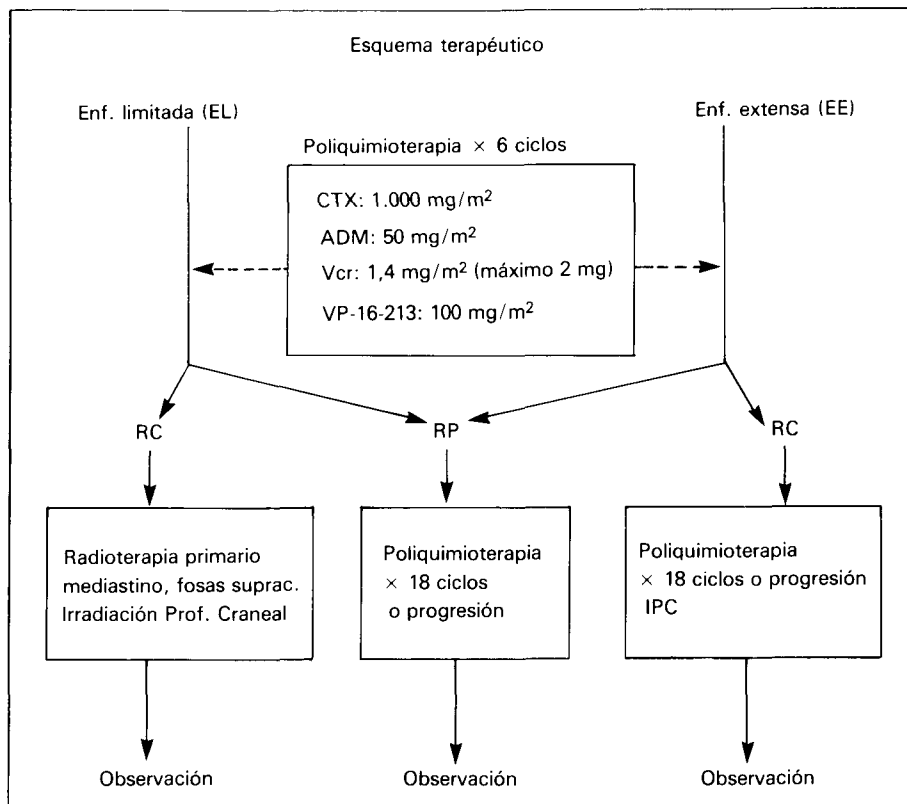
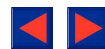


Fig. 1. Esquema terapéutico.

tías mediastínicas y/o surpaclaviculares abarcadas en un portal de radioterapia» y diecinueve «enfermedad extendida».

Todos los pacientes con diagnóstico histológico de CPCP antes del tratamiento eran historiadados de forma completa, y se les practicaba: radiografía de tórax, analítica de rutina (hemograma y bioquímica de sangre y orina), ECG, pruebas de función respiratoria, TAC torácico, gammagrafía ósea, cerebral y ecografía o gammagrafía hepática, así como aspirado medular y biopsia de cresta iliaca.

La remisión parcial (RP) fue definida como «la disminución del 50 % o más del producto de los dos diámetros perpendiculares de alguna lesión medible, durante al menos un mes y sin incremento simultáneo en el tamaño de alguna otra lesión o la aparición de una nueva»⁴. La remisión completa (RC) se definió como «la desaparición de toda la evidencia clínica de neoplasia»⁵. Aquellos pacientes con remisión completa fueron sometidos a reestadiaje mediante radiografía de tórax, anteroposterior y transversa, broncofibroscopia y TAC torácico.

Esquema terapéutico

Se iniciaba el día 1 con ciclofosfamida (CTX) —1.000 mg/m² ev—, adriamicina (ADM) —50 mg/m² ev—, vincristina (Vcr) —1,4 mg/m² (hasta un máximo de 2 mg)— y VP-16 —100 mg/m² los días 14 al 18— (fig. 1).

El ciclo se repitió cada cuatro semanas y la vincristina semanalmente durante 4-6 semanas y, posteriormente se ajustó cada 2 o 4 semanas, de acuerdo al grado de neurotoxicidad. Después de seis ciclos a los pacientes con enfermedad limitada y en remisión clínica confirmada histológicamente, se administró radioterapia sobre primario, mediastino y fosas sur-

paclaviculares, a dosis de 2.500 Rads en dos semanas y media y tras dos semanas de descanso; se aplicaron 1.500 Rads en semana y media. Recibieron asimismo, irradiación profiláctica craneal (IPC) —3.000 Rads en tres semanas—.

En los pacientes con enfermedad extendida se utilizó el mismo esquema terapéutico y en los que se obtuvo respuesta completa confirmada histológicamente, se administró IPC a las dosis antes comentadas, continuándose el tratamiento citostático hasta los 18 meses o la progresión, entendida como un aumento de cualquier lesión medible en más del 25 % de su tamaño, aparición de nuevos depósitos tumorales, pérdida de peso del 10 % y empeoramiento del estado general.

A los pacientes con remisión parcial, tanto del grupo de EL como de EE se continuó tratamiento poliquimioterápico hasta los 18 meses o la progresión.

TABLA I
Localización radiológica

	N.º	%
Sin evidencia de masa parenquimatosa	1	3,12
LS	9	28,12
LM	2	6,25
LI	4	12,50
LS	14	43,75
LI	2	6,25

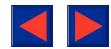


TABLA II
Métodos diagnósticos

	N.º	%
Citología de esputo	22	71,8
Broncofibroscopia	22	71,8
Punción biopsia adenopatía	4	12,5
Punción pulmonar aspirativa	3	9,3
Toracoscopia	2	6,2
Mediastinoscopia	1	3,12
Hilioscopia	1	3,12

TABLA III

Estadio/Respues	N.º pacientes	Indice Karnofsky	Sobrevida media semanas
EL	13 (100 %)	80 %	56 s.
RC	9 (69,23 %)		71 s.
RP	3 (23,07 %)		30 s.
NP	1 (7,70 %)		
EE	19 (100 %)	70 %	34 s.
RC	5 (26,31 %)		44 s.
RP	10 (52,63 %)		28 s.
NP	4 (21,06 %)		
TOTAL	32 (100 %)		
RC	14 (43,75 %)		
RP	13 (40,62 %)		
NP	5 (15,63 %)		
Act. protocolo	84 %		

Act. del protocolo = $\frac{\text{n.º pacientes responden en todo el estudio} \times 100}{\text{n.º total pacientes tratados}}$

% de respuestas = $\frac{\text{n.º total pacientes tratados}}{\text{n.º total pacientes tratados}}$

La ADM se suspendió cuando se alcanzó la dosis acumulada de 550 mg/m² para prevenir la cardiotoxicidad⁶. La dosis era reducida al 50 % si, en los estudios previos, la bilirrubina era mayor de 2 mg/dl.

Todos los pacientes eran sometidos a controles clínico-analíticos, corrigiéndose la dosis de ADM, CTX y VP-16 en función de las cifras de leucocitos y plaquetas.

Resultados

1. Datos relacionados con el diagnóstico

De los 32 pacientes incluidos en el estudio, el 50 % cumplía criterios clínicos de bronquitis crónica y un 97 % eran fumadores de más de 180 paquetes al año durante, al menos, 20 años.

Los hallazgos radiológicos mostraron una distribución central de la masa tumoral con o sin adenopatías hiliares y mediastínicas (80 %) y hallazgos indirectos de afectación central, como atelectasia y derrame pleural^{7,8}. Su localización fue predominantemente en lóbulos superiores (72 %), siendo de destacar la alta frecuencia de afectación del lóbulo superior izquierdo (44 %) (tabla I).

Los procedimientos de mayor rentabilidad diagnóstica fueron la citología de esputo y la broncofibroscopia, con un 72 % de diagnósticos (tabla II).

2. Resultados del tratamiento

De los 32 pacientes evaluados, 14 presentaron una respuesta completa durante el tratamiento quimioterápico, 13 respondieron de forma parcial, siendo la actividad del protocolo del 84 %. La supervivencia media global fue de 45 semanas.

En el grupo de pacientes con enfermedad limitada se obtuvieron nueve respuestas completas y tres respuestas parciales, siendo el total de respuestas del 92 %, 12 de 13 pacientes (tabla III).

La supervivencia media fue de 56 semanas, siendo de 71 semanas para aquellos que presentaron respuesta completa y 30 semanas para los que respondieron de forma parcial.

En el grupo de enfermedad extendida, 19 pacientes, se obtuvieron cinco respuestas completas y 10 parciales, con un porcentaje total de respuestas del 79 %. La supervivencia media del grupo fue de 34 semanas, siendo de 44 semanas en los que presentaron respuesta completa y de 28 semanas en los que respondieron parcialmente al tratamiento.

Los dos factores más importantes, determinantes de la supervivencia, fueron el índice de Karnofsky y la extensión de la enfermedad^{1,5,9}.

El tiempo de la máxima respuesta se obtuvo entre la 4.^a y la 8.^a semana en los pacientes con enfermedad localizada y en la 4.^a semana en los pacientes con enfermedad extensa, si bien, en este grupo las respuestas fueron predominantemente de tipo parcial. Al final del 6.^o ciclo, se procedió al reestadiaje de los enfermos que presentaron una remisión completa. Se realizaron 11 estudios correspondiendo ocho a EL y tres a EE.

Los enfermos en los que se observó remisión completa macroscópica e histológicamente fueron siete, correspondiendo todos ellos a EL. El tiempo de supervivencia fue de 82 semanas, y, hasta la fecha, cinco pacientes continuaban libres de enfermedad con un tiempo de respuesta de 75 semanas y dos presentaron progresión a las 38 y 120 semanas, respectivamente.

TABLA IV
Complicaciones no hematológicas (%)

Alopecia	29 (90,6 %)
Mucositis	16 (50 %)
Náuseas y vómitos	14 (43,7 %)
Cardiovasculares	2 (6,25 %)
Cistitis hemorrágica	1 (3,12 %)
Candidiasis esofágica	3 (9,37 %)
Diarrea	3 (9,37 %)
Estreñimiento	1 (3,12 %)
Herpes	1 (3,12 %)
Psiquiátricas	2 (6,25 %)
Extrav. de ADM	1 (3,12 %)



En cuatro pacientes no se observó macroscópicamente el tumor, pero la citología demostró células malignas, correspondiendo tres de ellos al grupo de enfermedad extendidas y el otro a enfermedad limitada. Hasta la fecha, dos pacientes permanecen libres de síntomas a las 23 semanas y dos progresaron a las 35 y 64 semanas, respectivamente.

Los resultados de la radioterapia en los seis casos con remisión completa, confirmada histológicamente (uno de ellos no accedió al tratamiento radioterápico y continúa libre de enfermedad), mostraron que ningún paciente recurrió sobre el SNC, dos enfermos recurrieron sobre el primario y cuatro se mantienen libres de enfermedad en el momento actual, con una supervivencia media de 77 semanas.

En la serie hubo tres pacientes con larga supervivencia, dos de ellos con 24 meses (100 y 112 semanas) y un paciente con más de 36 meses (156 semanas), continuando libre de enfermedad en la actualidad.

Los efectos tóxicos secundarios a la quimioterapia más frecuentemente apreciados fueron la alopecia, mucositis y náuseas-vómitos.

Dieciocho pacientes presentaron leucopenia con cifras por debajo de 3.000 l/mm³, ocurriendo siempre 5-10 días después de la administración de la quimioterapia. Sólo un paciente desarrolló un cuadro de infección respiratoria coincidiendo con granulocitopenia y requiriendo hospitalización para tratamiento médico. Ningún paciente presentó trombocitopenia y 15 presentaron, en algún momento del tratamiento, cifras de hemoglobina inferiores a 10 g/dl, precisando de transfusión.

La toxicidad neuromuscular de la vincristina fue moderada, estableciéndose a una dosis media de 16 mg y observándose un caso de neurotoxicidad severa en un paciente que desarrolló un cuadro del íleo paralítico (tabla IV).

La toxicidad a la radioterapia se manifestó por anorexia en la mayoría de los pacientes; en un 80 % se apreció disfagia moderada, que desapareció una semana después de cesar el tratamiento. En un 50 % se desarrolló neumonitis por radiación.

La IPC se asoció en un 30 % de los casos con una afección del sistema nervioso central transitoria, consistente en uno o más de los siguientes síntomas: pérdida de memoria reciente, somnolencia, temblor, mioclonias o cefaleas pasajeras.

A pesar de la toxicidad previamente mencionada, la terapéutica fue generalmente bien tolerada y la mayoría de los pacientes que respondían, experimentaban una mejoría sintomática, objetivándose un aumento en su status performance.

Discusión

El carcinoma de células pequeñas se caracteriza por su inicial diseminación. Esta neoplasia exhibe una definida sensibilidad a varios agentes quimio-

rápico^{1,10-12}. Hay numerosos estudios que han usado diferentes citostáticos combinados o quimio-radioterapia. Recientemente han sido publicados resultados esperanzadores con tratamiento mixto de cirugía más poli-quimio-radioterapia en pacientes con enfermedad localizada y, fundamentalmente, en aquellos que se corresponden al estudio I de la clasificación TNM¹³.

Por otro lado, en aquellos enfermos con EE, el objetivo fundamental es obtener una remisión completa, para lo cual se ha recurrido al tratamiento quimioterápico de inducción intensiva¹⁴.

Estudios multicéntricos están analizando los resultados del tratamiento combinado a base de megadosis de citostáticos y posterior trasplante de médula ósea autóloga¹⁵, así como el papel de la irradiación corporal total¹⁶.

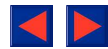
Desde enero de 1982 hemos llevado a cabo en nuestro servicio un estudio no randomizado pero que forma parte del grupo de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), en el que tratamos de analizar los resultados del tratamiento poli-quimio-radioterápico en pacientes portadores de CPCP. En nuestro estudio objetivamos que la presencia de carcinoma pulmonar de células pequeñas, se asociaba a una elevada incidencia previa de consumo de cigarrillos. El tumor adoptó una disposición preferentemente central, con una mayor frecuencia en lóbulos superiores, hechos abundantemente aceptados en la literatura^{1,17,18}.

Los factores pronósticos fueron el índice de Karnofsky y la extensión tumoral, objetivándose también que aquellos pacientes con remisión completa, tras el tratamiento quimioterápico, presentaban un mayor intervalo libre de enfermedad^{1,5,16}. La supervivencia media fue de 56 semanas para el grupo de EL y de 34 semanas para los portadores de EE. El porcentaje de respuestas completas en pacientes con EL fue significativamente mayor que el de los que presentaban EE (69 % y 26 %), respectivamente⁵.

Los pacientes con larga supervivencia correspondieron todos ellos a EL y habían alcanzado la RC entre la 4.ª y la 8.ª semana^{19,20}. A pesar de que nuestro protocolo no fue randomizado, no objetivamos ninguna recidiva primaria en SNC en aquellos pacientes que recibieron IPC, aunque hubo recidiva sobre primario en pacientes con radioterapia loco-regional^{21,22}.

Dadas las dosis moderadas empleadas en nuestro protocolo, los efectos secundarios fueron raramente importantes, y no se produjo ninguna muerte tóxica²³.

En la actualidad, y atendiendo al carácter de enfermedad sistémica y su gran sensibilidad a la quimioterapia, creemos que los pacientes portadores de CPCP deben ser tratados por grupos multidisciplinarios que formen parte de programas multicéntricos, para que puedan realizarse estudios randomizados de los diferentes problemas y perspectivas que esta enfermedad plantea.



BIBLIOGRAFIA

1. Minna JD, Higgins GA, Glastein EJ et al. Cáncer de pulmón. En: Cáncer principio y práctica de oncología. De Vita V. Barcelona, Ed Salvat 1985; 371-445.
2. Cohen M, Matthews MJ. Small cell bronchogenic carcinoma: a distinct clinico-pathologic entity. *Semin Oncol* 1978; 5:234-242.
3. Rion R, Bonneroy M, Cordier JF, Chferrow M, Gerard JP, Guerin JC. Cancers bronchiques anaplasiques a petites cellules: résultats à un an d'une association chimio-radiotherapique chez 61 patients. *Lyon Med* 1982; 247:525-529.
4. Greco FA, Richardson R, Shulman SF et al. Treatment of cat cell carcinoma of the lung complete remissions, acceptable complications and improved survival. *Br Med J* 1978; 2:10-11.
5. Aisner J, Alberto P, Bitran J, Gomis R, Daniels J. Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the International Association for the study of lung cancer workshop. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:37-43.
6. Henderson JC. Adryamicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1980; 99:671-674.
7. Fraser RG, Paré JA. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Ed Salvat, Barcelona 1981; 1057-1224.
8. Greco FA; Oldham RK. Current concepts in cancer. Small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1979; 301:355-358.
9. Harpet PG et al. Tumor size, response rate and diagnosis in small cell carcinoma of the bronchus treated by combination chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 463-470.
10. Herman T, Jone S, Mc Mahow LJ, Lloyd RE, Hevsinkuela R, Miller R. Combination chemotherapy with adriamicyn and cyclophosphamide (with or without radiation therapy) for carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:875-878.
11. Hansen M, Hirsch F, Dombernowsky P, Hansen HH. Treatment of small cell anaplastic carcinoma of the lung with the oral solution of VP-16-213. *Cancer* 1977; 40:633-637.
12. Hansen H, Dombernowsky P, Hansen M. Chemoterapy of advanced small-cell anaplastic carcinoma. Superiority of a four-drug combination to a three-drug combination. *Ann Int Med* 1978; 89:177-181.
13. 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.
14. Ochs JJ, Tester WJ, Cohen MH, Lichter AS, Ihde DC. «Savage» radiation therapy for intrathoracic small cell carcinoma of the lung progressing in combination chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:1123-1126.
15. Stewart P, Buckner CD, Thomas ED. Intensive chemoradiotherapy with autologous marrow transplantation for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 1055-1059.
16. Morstyn G, Daniel BS, Ihde C, Litcher A, Burrni P, Carney D. Small cell lung cancer 1973-1983. Early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10A:515-537.
17. Livingston EB. Small cell carcinoma of the lung. *Blood* 1980; 56:575-584.
18. Carter D, Eggleston J. Small cell carcinoma. En: Tumors of the lower respiratory tract. Ed AFIP 1979; 95-113.
19. Aisner J, Whitacre M, Van Echo D, Wesley M, Wiernik P. Doxorubicin, cyclophosphamide and VP-16-213 in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1982; 7: 187-193.
20. Catane R, Litcher A, Lee YJ, Brereton HD, Schwade JG, Glatstein E. Small cell lung cancer: analysis of treatment factors contributing to prolonged survival. *Cancer* 1981; 48: 1936-1943.
21. Rosen S, Makuch RW, Dichter A et al. La irradiación craneal profiláctica en la prevención de las metástasis en el sistema nervioso central del carcinoma pulmonar de células pequeñas: posible efecto beneficioso limitado a los pacientes con respuesta completa. *Am J Med (ed. esp.)* 1983; 74:615-624.
22. Aroney RS, Aisner J, Wesley MN et al. Value of prophylactic cranial irradiation given at complete remission in small cell lung carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:675-682.