



Centro Regional para la lucha contra el Cáncer (C.R.L.C.) Paul Lamarque, Clinique St. Eloi, Montpellier 34059, Francia.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOPULMONAR INOPERABLE: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE RADIOTERAPIA AISLADA TIPO SPLIT-COURSE Y UNA ASOCIACION RADIO-QUIMIO-INMUNOTERAPICA

H. Pourquier *, J. B. Dubois *, A. Valls-Fontanals *, B. Serrou ** y F. B. Michel ***

Introducción

Los problemas generales que plantea el carcinoma broncopulmonar son: a) aumento progresivo de su incidencia anual, b) difícil reconocimiento de la población de riesgo elevado, c) diagnóstico precoz problemático, lo que da lugar a un elevado número de pacientes inoperables o inextirpables, d) aparición rápida de metástasis a distancia, e) dificultad técnica para la administración de dosis suficientes de radioterapia al volumen mediastínico y pulmonar, y f) escasa respuesta a los fármacos citolíticos habituales.

El tratamiento de elección sigue siendo la cirugía erradicativa. Sin embargo a pesar de los avances realizados en los métodos para el diagnóstico y evaluación del estadio de la enfermedad (fibroscopia, mediastinoscopia, biopsia transparietal, métodos isotópicos, tomografía computarizada), la mayoría de estos tumores (70-80 % según las series) son inextirpables. Esto es debido al elevado número de contraindicaciones derivadas de la evolución local de la enfermedad, edad, estado general, y formas histológicamente indiferenciadas. En consecuencia, los tratamientos radio y quimio-

rápicas son, en muchos casos, las únicas posibilidades para una acción eficaz¹⁻⁷.

A pesar del empleo de altas energías (cobaltoterapia y aceleradores de partículas), los métodos tradicionales de irradiación han sido duramente criticados. Esto es debido a: papel meramente paliativo; tiempo excesivamente largo, teniendo en cuenta que la esperanza de vida para este tipo de pacientes se cuenta en meses; y aparición tardía de sus efectos, cuando el ideal de todo tratamiento es proporcionar alivio precoz.

Con el ánimo de suprimir estos inconvenientes, algunos autores propusieron la aplicación de una pauta de irradiación, denominada en *split-course*, que consiste en la administración de dos o más series de tratamiento concentrado, separadas por intervalos de descanso variables. Los resultados alentadores aparecidos en la literatura⁸⁻¹⁷, nos llevaron a la aplicación de una pauta semejante en el tratamiento de nuestros pacientes^{18,19}.

En el presente trabajo recogemos los resultados preliminares de un estudio comparativo con distribución al azar, que opone, a la radioterapia aislada tipo *split-course*, una asociación radio-quimio-inmunoterápica.

Material y método

Todos los pacientes con la sospecha de carcinoma broncopulmonar fueron sometidos a estudio para alcanzar el diagnóstico de certeza y de exten-

sión de la enfermedad. Para ello, fueron sometidos a un estudio radiológico del tórax con tomografías, broncoscopia con biopsia y aspirado bronquial selectivo, y estudio del funcionalismo pulmonar, hepático, renal y cardíaco. Asimismo se practicaron gammagrafías hepática y ósea y radiología completa del esqueleto.

Con los resultados obtenidos quedaron definidos dos grandes grupos de pacientes: aquellos con enfermedad diseminada, que iniciaron inmediatamente un tratamiento poliquimioterápico secuencial, quedando la radioterapia y la cirugía como medios terapéuticos completamente paliativos y aquellos pacientes con enfermedad localizada en el tórax y por tanto candidatos a un tratamiento locorregional.

Dentro de este segundo grupo se distinguen a su vez dos tipos de pacientes: aquellos aptos para una cirugía erradicativa y los inoperables desde el punto de vista curativo. Los criterios que definieron este segundo grupo de pacientes fueron: 1) rechazo de la intervención por parte del paciente; 2) mal estado general; 3) insuficiencia respiratoria que contraindicara la restricción del parénquima pulmonar programado; 4) presencia de adenopatías mediastínicas o supraclaviculares; 5) invasión pleural o de la pared costal; 6) invasión mediastínica puesta de manifiesto por una parálisis recurrential o frénica; 7) invasión del bronquio principal a menos de 2 cm. de la carina; 8) diagnóstico de carcinoma anaplásico de células pequeñas.

Así pues, este trabajo incluye 64 pacientes diagnosticados de carcinoma broncopulmonar, verificado histológica o citológicamente, de edad inferior a 70 años, sin metástasis a distancias, no tratados previamente, y excluidos de un tratamiento quirúrgico por los criterios señalados.

Estos pacientes recibieron un tratamiento radioterápico con la técnica del *split-course* y a continuación fueron distribuidos al azar en dos grupos.

En ambos, la distribución histológica es semejante (Tabla I). En el grupo A (pacientes tratados con radioterapia exclusiva) tenemos un 87 % de carcinomas bien diferenciados, de los que un 6,7 % son glandulares, correspondiendo el 13 % restante a carcinomas anaplásicos. En el grupo B (pacientes tratados con la asociación radio-quimio - inmunoterápica), las proporciones son de 82 y 18 % respectivamente.

* Servicio de Radioterapia. Centro Paul Lamarque. Clinique St. Eloi, Montpellier 34059.

** Servicio de Quimio-inmunoterapia. Centro Paul Lamarque. Clinique St. Eloi, Montpellier 34059.

*** Servicio de Neumología. Clinique Aiguelongue 34000, Montpellier.

Recibido el día 13 de febrero de 1979.



TABLA I
Distribución histológica

	C. ana-plásicos	C. no ana-plásicos
Grupo A	4/30 (13 %)	26/30 (87 %)
Grupo B	6/34 (18 %)	28/34 (82 %)
Total	10/64 (16 %)	54/64 (84 %)

TABLA II
Regresión de la sintomatología tras el tratamiento radioterápico

Hemoptisis	80 %
Tos	65 %
Disnea	55 %
S. Compresivos	70 %
I. Radiológicas	80 %

El análisis de las dos series muestra su homogeneidad, tanto desde el punto de vista clínico, como diagnóstico.

El tratamiento radioterápico, común a los dos grupos, consistió en la administración de dos series de 2.000 rads en cinco sesiones, separadas por tres semanas de reposo. El volumen tratado durante la primera serie, se hallaba constituido por el tumor primario, el mediastino y ambas fosas supraclaviculares. Este se irradió por dos campos opuestos y simétricos, anterior y posterior, con cobalto-60 o fotones de 25 MeV del acelerador lineal. Hasta la dosis señalada, calculada sobre el plano medio y eje del haz.

En la segunda parte, para evitar la administración de una dosis tolerable a la médula espinal, se substituyó la puerta de entrada posterior, por una lateral u oblicua posteroanterior, del mismo lado que la lesión. En esta segunda serie, la dosis administrada fue idéntica, haciéndose los cálculos en el punto de intersección de los ejes. Con esta técnica la médula espinal recibe una dosis inferior a 4.000 rads, administrados a ritmo normal. Las fosas supraclaviculares, que quedan fuera del campo lateral, recibieron un complemento hasta alcanzar la misma dosis que el resto del volumen descrito.

Cuando en el curso del tratamiento se debía atravesar una cantidad de parénquima pulmonar importante, se aplicaron factores de corrección, dada la heterogeneidad de medios; para el cobalto-60 este fue de más 3 % por cada centímetro de parénquima atravesado, mientras que para los fotones de 25 MeV fue de más 1 %.

La dosis administrada con esta secuencia de tratamiento, corresponde a un total de 5.600 rads administrados a ritmo convencional (200 rads por sesión, cinco veces a la semana), y a una NSD de 1630 rets.

Tras el tratamiento radioterápico señalado, común a todos los pacientes, éstos se distribuyeron al azar en dos grupos: el primero (A), sólo recibió tratamiento sintomático cuando fue necesario y el segundo (B), quimio-inmunoterapia según la siguiente pauta: Adriamicina, 50 mg/m² día 1.º; Vincristina, 1 mg/m² los días 2.º y 3.º; CCNU, 50 mg/m² los días 4.º y 5.º; y 5-Fluorouracilo, 500 mg/m² los días 7.º y 8.º.

La inmunoterapia consistió en la aplicación, por escarificación, de 150 mg. de BCG fresca del Instituto Pasteur los días 14, 21, 28 y 35. En todos los casos la quimioterapia se reinició el día 49.

TABLA III
Indíces de supervivencia

Meses	6	12	18	24	36	48	N.º de casos
GRUPO A (Radioterapia aislada)	59,7 %	29,91 %	0	—	—	—	30
GRUPO B (Radio-quimio-inmunoterapia)	75,6 %	49,3 %	35,5 %	21,7 %	12,7 %	10,8 %	34

En ambos grupos los pacientes fueron controlados clínica y radiológicamente, como mínimo cada dos meses.

Resultados

El tratamiento radioterápico fue muy bien tolerado, siendo ésta una de las ventajas de esta técnica sobre la irradiación tradicional^{18,19}. En ningún caso se presentaron intolerancias durante el tratamiento, y todos los pacientes pudieron completar las dos series de irradiación.

Los criterios de valoración, tanto de los efectos secundarios como de los resultados del tratamiento, fueron idénticos para ambos grupos y se basaron fundamentalmente en los cambios clínicos y radiológicos. Hablamos de regresión cuando la sintomatología o la imagen radiológica disminuyen en un 50 % o más (tabla II).

Los efectos tardíos, secundarios a las radiaciones, son difíciles de valorar dada la corta supervivencia de estos pacientes, el escaso número de casos de nuestra serie, y especialmente, de aquellos que sobrepasan los dos años de control. A pesar de que algunos autores, con pautas de tratamiento semejantes pero no idénticas, señalan la presencia de algunos casos de esofagitis, mielitis y pericarditis; entre nuestros pacientes no hemos registrado ninguno.

En los casos de larga supervivencia tras el tratamiento, puede comprobarse la presencia de una fibrosis pulmonar del área tratada, con disminución de la capacidad ventilatoria. Ello no impide a nuestros pacientes, el desarrollo de una actividad de tipo medio altamente satisfactoria.

La quimioterapia fue en general bien tolerada, teniendo en cuenta los trastornos digestivos y hematológicos propios de este tipo de tratamientos. Es de notar, que mediante la inmunoterapia coadyuvante, en ningún caso fue necesario prolongar el período de reposo entre los tratamientos, por hipoplasia medular secundaria a la quimioterapia.

Los índices de supervivencia a 6, 12, 24, 36, y 48 meses muestran una clara superioridad de la asociación radioquimio - inmunoterápica sobre la radioterapia aislada (p < 0.001) (tabla III).

Discusión

En dos trabajos previos^{18,19} demostrábamos la superioridad de la irradiación tipo *split-course* sobre el tratamiento a ritmo convencional. A pesar de que los resultados obtenidos en nuestros pacientes no hacían más que corroborar las conclusiones de algunos autores^{2,5,8,9,20}, otros no hallan evidencia formal de que este tipo de tratamiento supere a los anteriores^{13,21,23}.

Desde nuestro punto de vista no sólo deben valorarse los resultados numéricos expuestos en la tabla II. La rapidez en la desaparición de los síntomas, la disminución de la duración real del tratamiento, la tolerancia al mismo y la posibilidad de reintegrarse a una vida familiar rápidamente, son factores, altamente subjetivos, pero importantes en la valoración general de un tratamiento.

Todas las pautas empleadas se basan en un efecto radiobiológico concreto: el aumento de la radiosensibilidad de las células hipóxicas centrotumorales, tras la reducción y revascularización del tumor, provocada por la primera parte del tratamiento. Sea cual sea la dosis, secuencia o intervalo de reposo, en los diferentes protocolos, la cantidad total de energía depositada sobre el volumen blanco equivale aproximadamente a 1.700 rets.

A pesar de este avance terapéutico, los índices de supervivencia globales son bajos. En un intento de mejorar resultados se han empleado asociaciones radioquimioterápicas, con o sin inmunoterapia coadyuvante, con éxito variable²⁴⁻³².

En nuestro estudio, tal como queda reflejado en la tabla III, la asociación radio - quimio - inmunoterápica supera ampliamente los resultados obtenidos con la radioterapia aislada. Los índices de supervivencia obtenidos, se hallan en la línea de los trabajos de Israel³³ y Gutterman³⁴, quienes, en diferentes tipos de tumores sólidos, obtienen resultados semejantes.

Conclusiones

- 1) La radioterapia empleada es bien soportada y no plantea complicaciones a corto plazo.
- 2) Los efectos secundarios a las radiaciones, controlados a largo plazo, son difíciles de valorar dado el escaso número de pacientes y la dificultad en distinguir los fenómenos fibróticos residuales de la evolución neoplásica.
- 3) La asociación quimio-inmunote-



rápica descrita, no plantea problemas mayores y es de fácil aplicación.

4) La asociación radio - quimio - inmunoterápica se muestra francamente superior que la radioterapia aislada en el tratamiento de los carcinomas broncopulmonares inoperables.

Resumen

Los autores demuestran en un estudio comparativo con distribución al azar, sobre 64 pacientes afectados de carcinoma broncopulmonar inoperable, la superioridad, en cuanto a supervivencia, de una asociación radio - quimio - inmunoterapia sobre la radioterapia aislada.

Los tratamientos empleados consisten en una radioterapia tipo *split-course* (dos tandas de 2.000 rads en cinco sesiones, separadas por tres se-

manas de reposo) común a los dos grupos, y una quimio-inmunoterapia a base de Adriamicina (50 mg/m²), Vincristina (1 mg/m²), CCNU (50 mg/m²) y 5-FU (500 mg/m²), seguida de la administración por escarificación, de 150 mg. de BCG fresca, los días 14, 21, 28 y 35.

La supervivencia a un año es de 49,3 %, mientras que para el grupo control, sólo tratado con radioterapia, ésta es de 29,1 %.

Summary

ADVANCES IN THE TREATMENT OF INOPERABLE BRONCHOPULMONARY CARCINOMA: COMPARATIVE STUDY BETWEEN ISOLATED SPLIT-COURSE TYPE RADIOTHERAPY AND A RADIO-CHEMO-IMMUNOTHERAPEUTIC ASSOCIATION.

In a comparative study with random distribution of 64 patients suffering

from inoperable bronchopulmonary carcinoma the authors demonstrate the superiority of a radio-chemo-immunotherapeutic association over isolated radiotherapy insofar as survival is concerned.

The treatments used consisted of split-course type radiotherapy (two series of 2000 rads in five sessions, separated by three weeks of rest) common to both groups, and chemo-immuno-therapy based on Adriamycin (50 mg/m²), Vincristine (1 mg/m²), CCNU (50 mg/m²) and 5-FU (500 mg/m²), followed by the administration by scarification of 150 mg of fresh BCG on the 14th, 21st, 28th and 35th days.

The survival rate at one year was of 49.3 % whereas that for the control group, treated only with radiotherapy, was of 29.1 %.

BIBLIOGRAFIA

1. CALDWELL, W. L. y BAGSHAW, M. A.: Indications for and results of irradiation of carcinoma of the lung. *Cancer*, 22: 999, 1968.
2. LEE, R. E., CARR, D. T. y CHILDS, D. S.: Comparison of split-course radiation therapy for unresectable bronchogenic carcinoma: 5 years results. *Amer. J. Roentgenol.*, 126: 116, 1976.
3. PEREZ, C. A.: Radiation therapy in the management of carcinoma of the lung. *Cancer*, 39: 901, 1977.
4. POURQUIER, H.: La radiothérapie dans le traitement des épithéliomas bronchiques. *Poumon et coeur*, 29: 737, 1973.
5. SCRUGGS, H., EL MAHDI, A., MARKS, R. D. y CONSTABLE, W. C.: The results of split-course radiation therapy in cancer of the lung. *Amer. J. Roentgenol.*, 121: 754, 1974.
6. SEYDEL, H. G., CHAIT, A. y GME-LICH, J. T.: Cancer of the lung. J. Wiley and Sons, New York, 1975.
7. WATSON, T. A.: Supravoltage roentgen therapy in cancer of the lung. *Amer. J. Roentgenol.*, 75: 525, 1956.
8. ABRAMSON, N. y CAVANAUGH, P. J.: Short-course radiation therapy in carcinoma of lung. *Radiology*, 96: 627, 1970.
9. ABRAMSON, N. y CAVANAUGH, P. J.: Short-course radiation therapy in carcinoma of the lung. *Radiology*, 108: 685, 1973.
10. ARISTIZABAL, S. A. y CALDWELL, W. L.: Radical irradiation with the split-course technique in carcinoma of the lung. *Cancer*, 37: 2630, 1976.
11. GUTHRIE, R. T., PTACEK, J. J. y HASS, A. C.: Comparative analysis of two regimens of split-course radiation in carcinoma of lung. *Amer. J. Roentgenol.*, 117: 605, 1973.
12. HAZRA, T. A., CHANDRA SEK ARAN, M. S., COLMAN, M., PREMPREE, TH. y

INALSINGH, A.: Survival in carcinoma of the lung after a split-course of radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 47: 464, 1976.

13. HOLSTI, L. R. y VUORINEN, P.: Radiation reaction in the lung after continuous and split-course megavoltage radiotherapy of bronchial carcinoma. *Brit. J. Radiol.*, 40: 280, 1967.
14. LEE, R. E.: Radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Seminars in Oncology*, 1: 245, 1974.
15. LEVITT, S. H., BOGARDUS, C. P. y LADD, G.: Split dose intensive radiation therapy of advanced lung cancer. *Radiology*, 88: 1159, 1966.
16. SCANLON, P. W.: Initial experience with split-dose periodic radiation therapy. *Amer. J. Roentgenol.*, 84: 632, 1960.
17. SCANLON, P. W.: Split-dose radiotherapy. *Prog. Clin. Cancer*, 2: 143, 1966.
18. VALLS FONTANALS, A., POURQUIER, H., MICHEL, F. B. y DUBOIS, J. B.: Tratamiento del cáncer de pulmón inoperable mediante radioterapia concentrada. *Med. Clin.*, 72: 185, 1979.
19. VALLS FONTANALS, A. y DUBOIS, J. B.: La radioterapia concentrada tipo split-course en el tratamiento del cáncer de pulmón inoperable. *Radiología*, 20: 341, 1978.
20. LEVITT, S. H. y BOGARDUS, G. R. Jr.: Advantages and disadvantages of intensive split-dose radiation therapy. In: *Frontiers of radiation therapy and Oncology*, pág. 163. S. Karger, A. G. Basel, 1968.
21. HOLSTI, L. R.: Clinical experience with split-course radiotherapy. A randomized clinical trial. *Radiology*, 92: 591, 1968.
22. SAMBROOK, D. K.: Theoretical aspects of dose-time factors in radioterapia technique. *Clin. radiology*, 14: 290, 1963.
23. SAMBROOK, D. K.: Split-course radiation therapy in malignant tumors. *Amer. J. Roentgenol.*, 91: 37, 1964.
24. ALBERTO, P., BRUNNER, K. W., MARTZ, G., OBRECHT, J. P. y SONNTAG, R. W.: Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemot-

herapy, including Methotrexate, Cyclophosphamide, Procarbazine and Vincristine. *Cancer*, 38: 2208, 1976.

25. LEGHA, S. S., MUGGIA, F. M. y CARTER, S. K.: Adjuvant chemotherapy in lung cancer. Review and Prospects. *Cancer*, 39: 1415, 1977.
26. MATHE, G. y KEINIS, Y.: La chimiothérapie des cancers. Expansion scientifique. Paris, 1975.
27. PETROVICH, Z., MIETLOWSKI, W., OHANIAN, M. y COX, J.: Clinical report on the treatment of locally advanced lung cancer. *Cancer*, 40: 72, 1977.
28. SERROU, B. y DUBOIS, J. B.: Immunological overshoot phenomenon following cancer chemotherapy: significance in prognosis evaluation of solid tumors. *Biomedicine*, 23: 41, 1975.
29. STRAUS, M. J.: Combination chemotherapy in advanced lung cancer with increased survival. *Cancer*, 38: 2232, 1976.
30. BODEY, G. P., LAGAKOS, S. W., GUTIERREZ, A. C., WILSON, H. E. y SELAWRY, O. S.: Therapy of advanced squamous carcinoma of the lung. Cyclophosphamide versus COMB. *Cancer*, 39: 1026, 1977.
31. HANSEN, H. H., SELAWRY, O. S., SIMON, R., CARR, D. T., VAN WYCK, C. E., TUCKER, R. D. y SEALY, R.: Combination chemotherapy of advanced lung cancer. A randomized trial. *Cancer*, 38: 2201, 1976.
32. PINES, A.: A 5-year controlled study of BCG and Radiotherapy for inoperable lung cancer. *Lancet*, 1: 380, 1976.
33. ISRAEL, L.: Immunotherapy with *Corynebacterium Parvum* in disseminated cancer. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 277: 241, 1976.
34. GUTTERMAN, J. V., MAVLIGIT, G. M., BLUMENSHEIN, G., BORGESS, M. A., McBRIDE, C. M. y HERSH, E. M.: Immunotherapy of human solid tumors with *Bacillus Calmette-Guerin*: prolongation of disease-free interval and survival in malignant melanoma, breast and colo-rectal cancer. *N.Y. Acad. Sci.*, 277: 135, 1976.