

# ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO CELULAS PEQUEÑAS (CPNCP) EN ESTADIOS INICIALES (I, II)

Patricia Martínez Martínez, Andrés Arroyo Tristán, María José Roca Calvo, Juan Torres Lanzas  
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

## Abstract

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los países desarrollados.

La baja cifra de curación (14%) se puede atribuir a la falta de un screening adecuado con medidas de detección precoces, a su tendencia a metastatizar precozmente y a la incapacidad de la quimioterapia (QT) para detener la enfermedad sistémica.

Menos del 25% de los tumores se encuentran en estadios I y II, los cuales tienen una oportunidad razonable para curarse tras la resección quirúrgica. Además, sólo la mitad de estos pacientes permanecen libres de enfermedad a los 5 años. La mayor parte de las recurrencias suelen ser a distancia, sugiriendo que se precisa de medidas sistémicas para mejorar el índice de curaciones.

Afortunadamente, nuevos agentes terapéuticos, con menor toxicidad, que prolongan la supervivencia en estadios avanzados, se están empleando en pacientes con estadios iniciales como terapia neoadyuvante o adyuvante.

La combinación de los diferentes tipos de tratamiento (terapia multimodal) proporciona una oportunidad para mejorar las tasas de curación de estos pacientes<sup>1</sup>.

---

### Correspondencia:

Dr. D. Juan Torres Lanzas  
Servicio de Cirugía Torácica  
Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca  
Carretera de Madrid-Cartagena s/n  
30120 El Palmar- MURCIA

---

Pneuma 2006; 6: 151 - 155

## Introducción

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los países desarrollados, por delante del cáncer de próstata y el de mama. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 30% tiene la enfermedad localizada en el parénquima pulmonar, el 30% presenta afectación ganglionar intratorácica y el 40% presenta enfermedad a distancia<sup>2</sup>

Sólo la mitad de los pacientes tratados en estadios iniciales permanecen libres de enfermedad a los 5 años. Las altas tasas de recurrencia local y a distancia y el desarrollo de segundos tumores hacen de ésta una enfermedad sistémica no controlada en el momento actual, ni por métodos de diagnóstico precoz ni por medidas terapéuticas eficaces.

En esta revisión pretendemos destacar las tendencias actuales y las modificaciones surgidas en los últimos años en referencia al tratamiento del CPNCP en estadios iniciales (I y II). A continuación, señalaremos las principales formas de terapia locorregional y sistémica.

## I. Terapias locorregionales

### I. 1. Cirugía (QX)

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección si la resección completa es posible, como suele ocurrir en los estadios I (T1-2, N0 M0) y II (T1-2, N 1 M0), con unas supervivencias a 5 años del 65% y 43%, respectivamente<sup>3</sup>.

El tratamiento quirúrgico engloba diferentes tipos de resección (neumonectomía, lobectomía, resecciones broncoplásticas o sublobares) según la localización tumoral y/o la presencia de adenopatías hiliares.

**Tabla 1. Supervivencia a 5 años libre de enfermedad según el tipo de resección realizada y del tamaño tumoral en pacientes con estadio I. (Okada M. J Thoracic Cardiovasc Surg 2005; 129:87-93)<sup>4</sup>.**

	Lobectomía	Segmentectomía	Resección en cuña
Tumores 21 a 30 mm	87,4%	84,6%	39,4%
Tumores > 30 mm	81,3%	62,9%	0%

Estudios comparativos<sup>4</sup> revelan que en aquellos pacientes con tumores estadio I ó II existen menos recurrencias locales cuando se realiza lobectomía que cuando se hace resección en cuña. (Ginsberg. Lung Cancer Study Group y Okada); sin embargo, no existen diferencias en cuanto a supervivencia. Algunos estudios muestran mejores supervivencias en aquellos pacientes con tumores de más de 3 cm a los que se realiza lobectomía, sin hallar diferencias entre lobectomía vs cuña en tumores menores de 3 cm<sup>5</sup> (Tabla 1).

**I. 2. Radioterapia (RT)**

RT adyuvante: sus efectos han sido evaluados a través de una metaanálisis conocido como PORT sobre 9 estudios randomizados a cirugía más RT adyuvante vs cirugía más observación, decantándose por el grupo de la cirugía sola, ya que muestran una disminución de la supervivencia del 7% en el grupo QX y RT<sup>6</sup>.

En pacientes inoperables se ofrece la RT radical o definitiva, hallándose supervivencias a 5 años del 10-27%<sup>7</sup>. En un metaanálisis para determinar la efectividad de la RT radical en estadios I y II de pacientes inoperables, se halló un rango de supervivencia del 0 al 42%, con respuesta completa entre el 33 y 61% e índices de recidiva local del 6 al 70%. McGarry et al mostraron una mediana de supervivencia de 19.9 meses y 14.2 meses con RT sola y sin tratamiento, respectivamente, en estadios tempranos de CPNPC, no hallándose diferencias estadísticamente significativas<sup>8</sup>.

La complicación más frecuente de la RT es la neumonitis (5-15% de los casos), con su consecuente pérdida en la función respiratoria del paciente.

**I. 3. Ablación por radiofrecuencia**

Existe otra forma de intento de erradicación de CPNPC muy difundida en el manejo de tumores hepáticos como es la ablación por radiofrecuencia. Esta técnica tiene su papel en aquellos casos de pacientes inoperables por morbilidad asociada con tumores pulmonares localizados. Puede realizarse sola<sup>9</sup> o en combinación con RT. Se piensa que existe sinergismo al incidir el haz de ultrasonidos sobre el núcleo tumoral hipoxémico y resistente a la RT. Es una técnica segura, con los riesgos similares a los de una biopsia pulmonar, con un mínimo incremento en el índice de neumotórax, que no precisa hospitalización, salvo si se precisa colocación de drenaje torácico.

Está contraindicada en trastornos de la coagulación. Las potenciales complicaciones son las siguientes: neumotórax, derrame pleural, hemorragia, pleuritis, quemadura de la piel, infección<sup>10</sup>.

El problema más acuciante es cómo valorar la respuesta al tratamiento, ya que no se elimina la masa tumoral, quedando una masa residual añadida sin poderse determinar si persiste tejido tumoral viable, siendo incluso positivo en el PET. Queda por dilucidar si mejorar el control local supone un incremento en la supervivencia de estos pacientes. Se precisa de un mayor número de casos para establecer conclusiones por el momento.

**II. Tratamiento sistémico o quimioterapia (QT)**

El mal pronóstico del cáncer de pulmón aún en pacientes con tumores resecaados, condujo a la introducción de la QT empleada en estadios avanzados en estadios resecaables del CPNPC. En 1995, se publicó un metaanálisis por el British Medical Research sobre quimioterapia (QT) basada en derivados del platino para los estadios I, II y III, mostrando un 13% de reducción en el riesgo de muerte y un incremento absoluto en la supervivencia a 5 años. Sin embargo, cuando se comparó con la cirugía, las diferencias no eran estadísticamente significativas<sup>11</sup>.

Ante estos hallazgos y el efecto indeseable de la quimiototoxicidad, no se encontró justificación científica para indicar el tratamiento quimioterápico a los pacientes con CPNPC inicial. Así, la observación tras el tratamiento quirúrgico ha sido el manejo estándar en el cáncer de pulmón en estadios iniciales hasta muy recientemente.

El empleo de nuevos agentes terapéuticos (vinorelbina, gemcitabina) en combinación con derivados del platino, con el hallazgo de menor toxicidad y mayor supervivencia de los pacientes en estadios avanzados, ha favorecido la introducción de la QT en el manejo del CPNPC en estadios iniciales como terapia adyuvante o neoadyuvante.

Con el fin de mejorar las tasas de supervivencia de estos pacientes y detener la enfermedad a distancia, se han desarrollado múltiples estudios valorando la capacidad de la QT (sola o en combinación), entre ellos: Adjuvant Lung Project Italy (ALPI); Internacional Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT); Cancer and Leucemia Group B

(CALGB) protocolo 9633; Adjuvant Navelbine International Trialist's Association (ANITA); BLOT trial; Intergroup JBR.10 del NCIC (National Cancer Institute of Canada); estudios randomizados japoneses de adyuvancia con uracilo-tegafur; SWOG 9900; ensayo randomizado escandinavo; NATCH (Spanish Neoadjuvant Adjuvant Taxol Carboplatin Hope Trial).

## II. 1. QT adyuvante

Adjuvant Lung Project Italy(ALPI): estudio randomizado sobre 1209 pacientes en estadio I, II y III a los que se les asigna a tratamiento quimioterápico adyuvante tras la cirugía (mitomicina, vindesina, cisplatino; cada 3 semanas) o a observación. El estudio concluye en que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a supervivencia global y libre de progresión. Probablemente por la baja eficacia de la QT y por el bajo índice de cumplimiento<sup>12</sup>.

International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT): estudio sobre 1867 pacientes con tumores resecaos I,II,III que se sometieron a randomización con QT basada en combinación con cisplatino o no QT. Los pacientes a los que se les asignó QT tuvieron una supervivencia mayor que aquellos a los que se les asignó sólo observación. Supervivencia a 5 años para el grupo QT 44.5% vs 40.4%). El 0.8% murieron por efectos tóxicos de la QT<sup>13</sup>.

Cancer and Leucemia Group B (CALGB): protocolo 9633: 344 pacientes en estadio Ib (T2N0M0) fueron randomizados a 4 ciclos de paclitaxel más carboplatino vs observación. El riesgo de muerte fue más bajo para el grupo de QT adyuvante (15%) vs observación (26%). La supervivencia global a 4 años fue del 71% en el grupo QT y del 59% en el grupo observación. No hubo muertes por toxicidad<sup>14</sup>.

Intergroup JBR.10 (NCIC National Cancer Institute of Canada): 482 pacientes con estadio Ib o estadio II (excluyendo el T3N0) fueron randomizados a recibir 4 ciclos de vinorelbina y cisplatino vs observación. La supervivencia global fue significativamente mayor en aquellos que recibieron QT (supervivencia media 94 meses vs 74 meses)<sup>15</sup>.

Adjuvant Navelbine Internacional Trialist's Association (ANITA): Estudio fase III prospectivo sobre 840 pacientes con estadio IB (T2N0), II o III a posquirúrgico se incluyeron desde 14 países (101 centros diferentes) para comparar QT adyuvante tras la cirugía con vinorelbina-cisplatino vs observación. Se vio aumento de la supervivencia a 5 años en pacientes tratados con QT adyuvante en estadios II (52%) y III (42%), pero no se observó ningún beneficio en los Ib<sup>16</sup>.

El metaanálisis de los estudios desarrollados en Japón (6 estudios randomizados, a cirugía sola vs ciru-

gía más uracil-tegafur oral) en pacientes con CPNCP en estadio I, ha mostrado un aumento en la supervivencia a 5 años del 15,4% en el grupo T1N0M0 y del 11% en el T2N0M0<sup>17,18,19</sup> en aquellos a los que se administró terapia adyuvante oral con uracil-tegafur tras cirugía.

¿Por qué no existen resultados que demuestren claramente la eficacia de la QT adyuvante en estadios I y II? La mayor parte de los ensayos incluyen un número significativo de pacientes con CPNCP resecao en estadio IIIA. Estos pacientes tienen alta probabilidad de ocultar enfermedad extratorácica, afectación ganglionar, suelen tener peor estado general, precisar neumectomía para su resección completa y no suelen tolerar bien la QT. Todos estos factores pueden contribuir a la incapacidad de estos ensayos en mostrar beneficios globales en la supervivencia de la QT.

En el estudio JBR.10, el análisis por subgrupos revela que la ventaja en la supervivencia de este ensayo es mayor en pacientes en estadio II. No se puede explicar porqué el beneficio en pacientes Ib fue menor y no se consiguió que fuese estadísticamente significativo (7% de beneficio en supervivencia a 3 años vs 20% de beneficio en los II. Probablemente, el número de pacientes Ib fue pequeño y el número de eventos insuficiente para sacar conclusiones.

## II. 2. QT Neoadyuvante

El BLOT trial: (Base del SWOG 9900) que agrupa varios grupos internacionales (SWOG, ECOG, NCCTG, RTOG) estudio fase II en pacientes T2 N0 hasta T3N1, con mediastinoscopia negativa: paclitaxel más carboplatino 2 ciclos preQX más QX más 3 ciclos postQX en aquellos con resección completa vs QX. Se estudiaron 94 pacientes. Después de la QT inducción: se objetivó respuesta en el 56%. Se procedió a exploración quirúrgica en el 94%. Se realizó resección completa en el 86% de los casos. El 96% de los pacientes recibió QT neoadyuvante. El 45% recibió tratamiento QT adyuvante. La supervivencia al año fue del 85%. La mediana de supervivencia aún no se ha alcanzado<sup>20</sup>.

SWOG 9900: evaluación del efecto de la QT neoadyuvante en estadios iniciales del cancer de pulmón (pacientes con enfermedad resecao IB,IIA, IIB y IIIA N2 negativos mediante dos ramas: QT neoadyuvante 3 ciclos más QX vs QX sola. El ensayo se cerró pronto porque la terapia adyuvante se convirtió en el estándar de tratamiento y la QX sola se convirtió en antiética. Se concluyó que la terapia neoadyuvante produce cifras similares de supervivencia a 2 años (55%) que la terapia adyuvante. Mediana de supervivencia global en grupo QT neoadyuvante: 47 meses y 40 meses con QX sola. La supervivencia libre de progresión de enfermedad favorece a la QT neoadyuvante en comparación con la QX sola (31 meses vs 20 meses).

Ensayo randomizado escandinavo: 280 pacientes con estadio IB, IIA, IIB o IIIA N2 negativo se les asignó una de estas ramas: paclitaxel carboplatino más cirugía vs QX sola. La supervivencia a los 5 años para el grupo de QT neoadyuvante fue del 36% vs 24% para el grupo QX sola<sup>21</sup>. Según el estudio SWOG 9900 y el escandinavo: la supervivencia media aumentó en un año y la supervivencia a 5 años aumentó al 50% en el grupo neoadyuvante.

En general, los resultados son preliminares o incompletos. La magnitud del beneficio está entre el 4- 15% para la QT neoadyuvante en los estadios I y II.

El estudio NATCH (Spanish Neoadjuvant Adjuvant Taxol Carboplatin Hope Trial) ha sido diseñado para comparar el efecto sobre una población de 600 pacientes randomizados a: 3 ciclos de QT más QX vs QX sola vs QX más 3 ciclos QT. Se incluyen los estadios IA (mayores de 2 cm), IIA, IIB y IIIA (N1). Además se analizan marcadores genéticos que pueden ser predictores de respuesta, supervivencia y resistencia a quimioterápicos. Sus resultados ayudarán a clarificar el beneficio de la QT neoadyuvante en estadios iniciales.

## Conclusiones

A pesar de tratarse de estadios iniciales, con la enfermedad confinada al territorio pulmonar, debemos considerar el CPNPC como una enfermedad sistémica que va a precisar de un tratamiento local, siendo la resección quirúrgica el tratamiento de elección, y de una terapia sistémica tras el tratamiento quirúrgico, que por el momento debería estar indicada en pacientes con buen estado general, que presentasen tumores en estadios IB y II, sin existir evidencia científica para el IA (excepto en la población japonesa). En el caso de pacientes inoperables, el empleo de técnicas menos invasivas como la ablación por radiofrecuencia sola o en combinación con la RT deberían ser contempladas.

En qué momento situar el tratamiento QT aún está por determinar. El análisis de los resultados de los proyectos que se están realizando en la actualidad nos ayudará a desvelar los beneficios de la QT neoadyuvante y la QT adyuvante en el tratamiento del cáncer de pulmón.

En la actualidad, podemos decir que el tratamiento del CPNPC, en cualquiera de sus estadios, se ha convertido en un tratamiento multimodal, que precisa de la conjunción de diferentes especialidades médico-quirúrgicas para intentar controlar una enfermedad cada vez más frecuente y no menos ominosa que hace 20 años. La mejora en la calidad de vida de la población general ha conducido a un aumento en la esperanza de vida y a un incremento en la edad de la población susceptible de

lesiones tumorales. La morbilidad asociada a la ancianidad de estos pacientes, muchas veces dificultan el poder realizar tratamientos más agresivos con el supuesto fin de mejorar su supervivencia. La introducción de nuevos fármacos menos tóxicos dirigidos a dianas moleculares, la determinación de la susceptibilidad genética individual para el cáncer de pulmón, e incluso medidas de detección precoz de uso extendido, nos ayudará, en un futuro no muy lejano, a mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón.

## Bibliografía

1. Bunn PA, Mault J, Kelly K. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. A time for reassessment? *Chest* 2000; 117:119-122
2. Rajdev L, Keller SM. Neoadjuvant and adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Surg Oncol* 2002; 11:243-53.
3. Lacquet LK. The present status of surgery for lung cancer. *Acta Chir Bel.* 1996; 96 (6): 245-51
4. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 129:87-93.
5. Warren WH, Penfield Faber L. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma: Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thoracic Cardiovascular Surgery* 1994; 107: 1087-93.
6. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352:257-63.
7. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108(5): 1278-82.
8. McGarry RC, Song G, des Rosiers P, et al. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002; 121: 1155-58
9. Rose SC, Thistlethwaite PA, Sewell PE and Vance RB. Lung cancer and radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:927-51.
10. Dupuy D E, Dipetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, Mayo-Smith W W. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2006; 129: 738-45.

11. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995 ;311: 899-909.
12. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M. Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *J National Cancer Institute* 2003;95(19): 1453-61.
13. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. *N Engl J* 2004; 350 (4): 351-60.
14. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22:621s(suppl 14, abstr 7019).
15. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, et al, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-97.
16. Rosell R, De Lena M, Carpagnano F et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin vs observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer patients. *Lung cancer* 2005;49 (suppl 2; abstr Pr3).
17. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-21.
18. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi K, Wada H. Meta-Analysis of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With Tegafur-Uracil in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(22): 4999-06.
19. Visbal AL, Leigh N B, Feld R, Shepherd F A. Adjuvant Chemotherapy for Early- Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2005; 128: 2933-43.
20. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ et al. Induction chemotherapy before surgery for early stage lung cancer. A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:429-39.
21. Sorenson J, Riska H, et al. Scandinavian randomised trial of neoadjuvant chemotherapy in stages IB-IIIa. *Lung Cancer* 2005; 49(supl 2); 41 (Abstract 0-116)