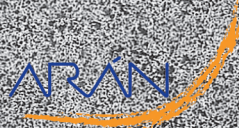
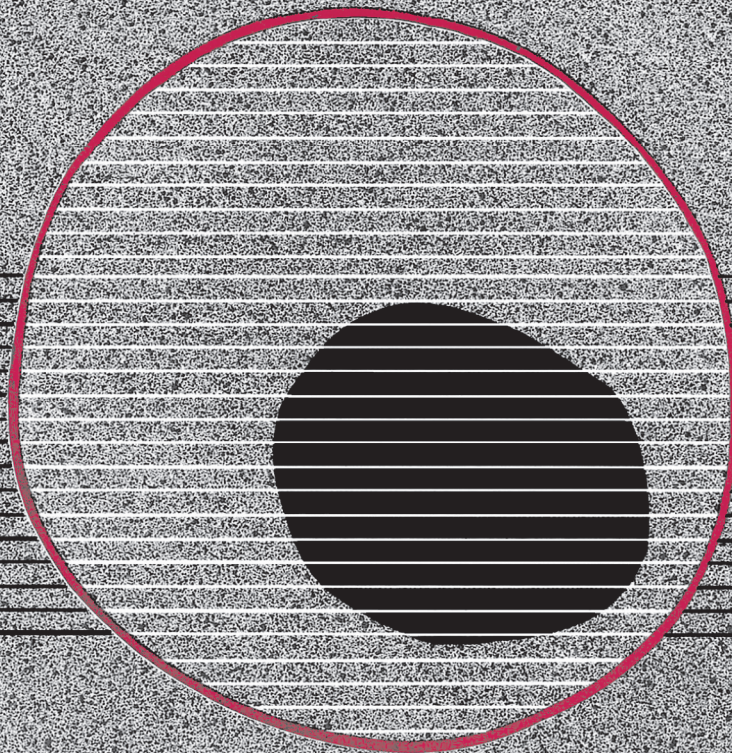


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PULMÓN II

VOL. 17, NUM. 3, 2003



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 17

NÚM. 3

Estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón J. L. González Larriba	83
Radioterapia en cáncer de pulmón: integración terapéutica en oncología multidisciplinar F. A. Calvo Manuel, C. González San Segundo	92
Biología molecular del cáncer de pulmón y sus aplicaciones clínicas J. M. Sánchez, A. Font, C. Sàrries, R. Rosell	102
Tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico no <i>oat-cell</i> A. J. Torres, A. Gómez, F. Hernando, J. Calatayud, O. Rodríguez, J. L. Balibrea	113
Historia cronológica del tratamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña H. H. Hansen	125

Estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

La presencia de un cáncer de pulmón se debe sospechar en aquellos pacientes que presenten alteraciones en la radiografía de tórax o tengan síntomas causados por los efectos locales o sistémicos del propio cáncer. El procedimiento diagnóstico de la neoplasia va a depender del tipo histológico (microcítico o no microcítico), localización y tamaño del tumor primario, así como, de la presencia de metástasis a distancia y del estado clínico general del paciente. El diagnóstico y estadificación se suele llevar a cabo de una forma multidisciplinaria utilizando las técnicas más eficientes. Para realizar la mejor secuencia de estudios e intervenciones en un paciente concreto debemos intentar maximizar la sensibilidad de los procedimientos diagnósticos y evitar los procedimientos repetidos e innecesariamente invasivos.

Siempre va a ser obligado alcanzar un diagnóstico histológico, realizando una biopsia de alguna lesión accesible clínicamente, acudiendo a la clásica broncoscopia, o llevando a cabo una PAAF de alguna lesión torácica periférica. En el apartado del estudio de extensión siempre se debe distinguir entre el estudio del mediastino y de la posible afectación a distancia.

Una correcta estadificación va a permitir agrupar los pacientes con similar pronóstico y realizar un tratamiento cada vez más específico, aplicándolo a cada enfermo de forma más individualizada.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. TAC torácico. Diagnóstico. Mediastinoscopia. Estadificación. PET. Broncoscopia. Punción transtorácica.

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de pulmón (CP), al igual que en cualquier neoplasia, la estadificación va a resultar uno de los apartados más importantes y con repercusión en el manejo clínico de los pacientes. El conocimiento y aceptación del agrupamiento de los distintos CP en dife-

ABSTRACT

Lung cancer should be suspected in patients that present alterations in chest x-rays or who have symptoms caused by local or systemic effects of the cancer. Diagnosis of neoplasia shall depend on the histological type (microcytic or non-microcytic), localization and size of the primary tumor, as well as the presence of distant metastasis and the clinical condition of the patient. The diagnosis and staging is usually carried out in a multi-disciplinary manner, using the most efficient techniques. To perform the best sequence of studies and interventions on a specific patient, we must try and maximize the sensitivity of the diagnostic procedures and avoid repetitive and unnecessary invasive procedures.

A histological diagnosis should be sought in all cases, performing a biopsy of any clinically accessible lesion by means of a classical bronchoscopy or fine needle biopsy aspiration of any peripheral thoracic lesion. When staging the cancer, the study of the mediastine and possible distant affectation should be distinguished.

Correct staging allows grouping patients with similar prognosis and prescribing a more specific and personalized treatment for each patient.

Key words: Lung cancer. Thoracic CT. Diagnosis. Mediastinoscopy. Staging. PET. Bronchoscopy. Transthoracic puncture.

rentes estadios va a permitir establecer un tratamiento, un pronóstico y un seguimiento más específico.

Sabemos que el CP, aunque con un origen celular común, se va a dividir en dos entidades anatomoclínicas, el cáncer pulmonar microcítico o de células pequeñas (CPCP) y el cáncer pulmonar no microcítico o de células no pequeñas (CPCNP) que incluye el resto de

los tipos histológicos, fundamentalmente el carcinoma escamoso, adenocarcinoma e indiferenciado de células grandes.

El CPCP se caracteriza por su gran capacidad de diseminación y su rápido crecimiento, lo que va a permitir que sea muy quimio y radiosensible y no sea subsidiario, de forma estándar, de un tratamiento quirúrgico. El CPCNP, sin embargo, va a ser una entidad clínica cuya potencial curación siempre va a pasar por la cirugía.

Estas características y peculiaridades van a hacer que, aunque tengamos que realizar un diagnóstico común del tumor primario, posteriormente deban someterse a un proceso de estadificación diferente.

Para estudiar la estadificación del CP deberemos considerar inicialmente el proceso diagnóstico del tumor primario o primitivo, para luego distinguir el proceso de estadificación del CPCP y del CPCNP propiamente dicho, de forma separada.

Se expone también un apartado de operabilidad y resecabilidad, de utilidad fundamentalmente en los CPCNP, distinguiendo y señalando con precisión las pruebas funcionales a las que hay que someter a un paciente, con frecuencia con otras patologías asociadas o con déficits funcionales, para ser sometido a una cirugía en ocasiones mutilante desde el punto de vista respiratorio.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER PULMONAR PRIMARIO O PRIMITIVO

Para poder confirmar la presencia de un CP, además de poder distinguir si se trata de un CPCNP o CPCP, es imprescindible tener una confirmación histológica y/o citológica. Nunca deberemos caer en el error de considerar muy evidente la presencia de un CP y, en ocasiones por su mala situación general, no llegar al diagnóstico histológico definitivo.

Ante la sospecha clínica de CP ya sea por un hallazgo radiológico o por la presencia de síntomas indicativos de enfermedad metastásica, así como, por la frecuente existencia de sintomatología respiratoria, debemos intentar realizar una biopsia o punción de la lesión más accesible. Si existe una adenopatía cervical o supraclavicular o una alteración cutánea sospechosa de tumoral en un paciente con una lesión pulmonar, deberemos realizar una biopsia de aquella lesión y confirmar la existencia del carcinoma, independientemente de que luego debamos precisar o no el diagnóstico del tumor primario con una broncoscopia. Si existe una enfermedad metastásica evidente pero no fácilmente accesible (metástasis cerebrales múltiples, hepáticas u óseas) tendremos que intentar un diagnóstico de la lesión primaria aunque por el procedimiento más sencillo posible (citología de esputo, broncoscopia o PAAF). La decisión de la técnica a realizar es conveniente que se tome de forma consensuada entre el oncólogo, neumólogo y radiólogo.

Como se indica en la figura 1, si se ha descartado la existencia de una enfermedad metastásica evidente,

debemos biopsiar la lesión primaria. En los casos con imágenes radiológicas centrales o próximas al hilio pulmonar o que se acompañen de atelectasia, la realización de una broncoscopia va a permitirnos obtener material para estudio histológico y la catalogación del CP. En ocasiones, por sangrado endobronquial o por la lejanía del tumor de los bronquios principales el endoscopio no puede alcanzar la lesión y el estudio citológico del broncoaspirado o lavado bronquial va a confirmar la presencia y el tipo de CP. Además, la visión endoscópica de la localización tumoral nos va a permitir señalar a que distancia se encuentra la carina principal y, por tanto, señalar si la enfermedad es o no resecable, siendo o no susceptible de realizar una neumonectomía u otra técnica quirúrgica.

La citología de esputo es el procedimiento menos invasivo para lograr el diagnóstico de CP. La efectividad de la técnica va a depender de la recogida de las muestras (es preciso obtener al menos tres muestras), de las técnicas de preservación y de la localización y tamaño del tumor. Se trata de una técnica particularmente útil en los tumores de localización central y en los que se manifiestan con hemoptisis. Se trata del primer procedimiento diagnóstico que se debe llevar a cabo en los CP de localización central con o sin evidencia de enfermedad metastásica, en los cuales la realización de un procedimiento más invasivo pudiese ser de alto riesgo. Su sensibilidad descrita es del 66 % y la especificidad del 99% (1).

La decisión de realizar o no una broncoscopia en un paciente con sospecha de CP va a depender de la localización de la lesión. Las lesiones centrales se suelen presentar como una masa endobronquial exofítica, infiltración submucosa o como un tumor que produce compresión extrínseca. La sensibilidad de la visualización tumoral endobronquial por broncoscopia en las lesiones centrales es del 88%, mientras que la de la toma de biopsia por broncoscopia es del 74% y la del estudio citológico del lavado y aspirado bronquial es del 48 y 59% respectivamente. Como parece lógico, la realización de la biopsia transbronquial incrementa la sensibilidad de esta técnica (2).

Aunque la broncoscopia tiene también un importante papel en el diagnóstico de otros procesos benignos, la probabilidad de que esta técnica cambie el diagnóstico en un paciente con sospecha clínica de CP es sólo del 1% (3).

Determinados CP se manifiestan radiológicamente mediante una lesión periférica, no accesible a la broncoscopia. En esos casos, la realización de una punción aspiración con aguja fina (PAAF) y control por TAC o ecografía va a conseguir obtener material para estudio citológico y así lograremos un diagnóstico definitivo. La sensibilidad y especificidad de esta técnica es del 90 y 97% respectivamente (4). Es de resaltar que en las lesiones periféricas la sensibilidad de la PAAF trans-torácica es superior a la de la broncoscopia. La PAAF no debe realizarse para descartar la presencia de un CP en los pacientes en los que exista una única lesión periférica, sean operables, y se haya descartado la presencia de metástasis a distancia, siendo preferible acudir direc-

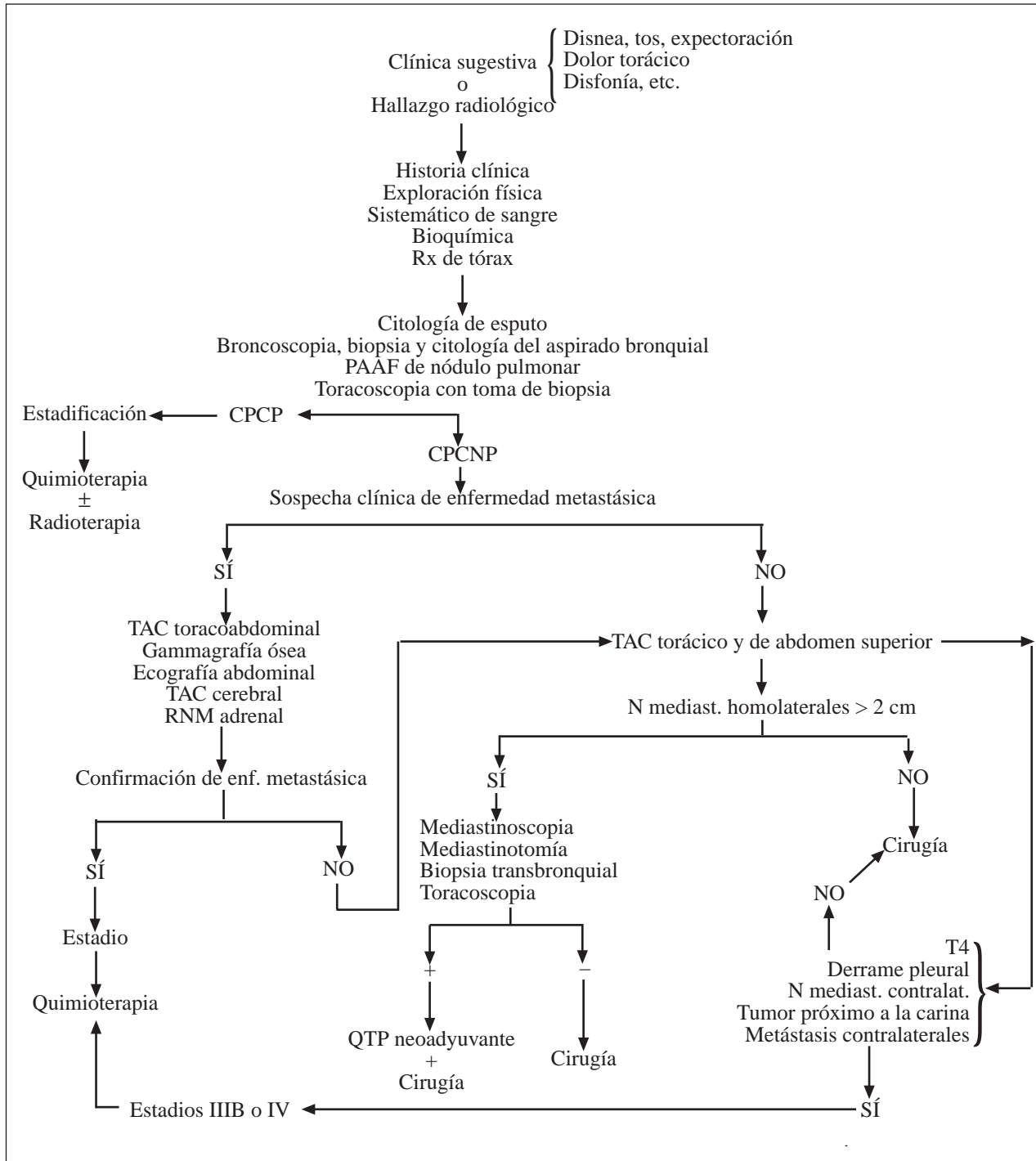


Fig. 1. Proceso diagnóstico-terapéutico.

tamente a la cirugía, segmentectomía, lobectomía, resección en cuña por toracotomía o toroscopia, en vez de realizar aquella y luego acudir a la resección del nódulo (5).

Las lesiones endoscópicamente periféricas se definen como aquellas no visibles en los bronquios principales o lobares. La sensibilidad de la broncoscopia flexible en estas localizaciones es del 69%, aunque se ve muy

influida, en este caso, por el tamaño tumoral. Así, mientras que en las lesiones periféricas mayores de 2 cm la sensibilidad es del 62%, en las menores de este tamaño es del 33% (6).

Recientemente se ha demostrado que el PET es un excelente procedimiento para evaluar los nódulos pulmonares solitarios. La sensibilidad y especificidad del mismo es del 97 y 78%, respectivamente (7). Los falsos

negativos observados provienen de la existencia de tumores carcinoides o carcinomas bronquioalveolares de lento crecimiento, mientras que los falsos positivos se pueden observar en algunas lesiones inflamatorias o infecciosas como tuberculomas, histoplasmosis o nódulos reumatoideos.

El CP se puede presentar con una amplia afectación mediastínica. En ellos el diagnóstico se intentará alcanzar con el procedimiento siempre más sencillo y que tenga una relación riesgo/beneficio más favorable. Ya sea la broncoscopia con biopsia transbronquial (sensibilidad: 76%, especificidad: 96%), la PAAF con control radiológico por TAC o la mediastinoscopia, nos deben permitir obtener un material representativo para realizar un estudio histológico (8).

La presencia de un derrame pleural en ocasiones puede facilitarnos la consecución de un material para alcanzar el diagnóstico de CP. La realización de una citología de una muestra del líquido pleural puede ser un test diagnóstico definitivo. Cuando se obtienen tres muestras separadas de líquido pleural de un paciente con sospecha de CP, la rentabilidad del diagnóstico citológico en manos expertas es del 80% (9). En situaciones de afectación pleural con lesiones pulmonares periféricas, infiltración de la pleura y derrame pleural voluminoso, la toracoscopia y toma de biopsia va a ser de gran utilidad, estando descritos índices de sensibilidad del 80-100% y de especificidad del 100%, con una tasa predictiva negativa del 93% (10).

ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA PULMONAR MICROCÍTICO O INDIFERENCIADO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (CPCP)

Aproximadamente, el 20-25% de todos los CP corresponden a la variedad CPCP. Su prevalencia en hombres y mujeres es similar al CP en general. Aunque suele aparecer a una edad menos avanzada, no es infrecuente en la población de más de 70 años.

Como hemos señalado, se caracteriza por su gran velocidad de crecimiento y su capacidad de diseminación, de ahí la quimio y radiosensibilidad de esta neoplasia. En los años 50 y 60, se recogieron series de CPCP muy limitados tratados mediante cirugía, observando que prácticamente todos recaían en los primeros meses. Dejado a su propia evolución tiene una supervivencia mediana de 3 meses.

Se suele presentar con adenopatías mediastínicas voluminosas, así como, invasión mediastínica directa, por lo que se suele manifestar mediante cuadros de insuficiencia respiratoria con tos, disnea y expectoración, así como, con síndrome de cava superior, parálisis recurrential, etc., que pueden revertir de forma rápida con quimioterapia. La presencia de una masa hilar o próxima al mismo se produce en alrededor del 78% de los CPCP (11). De una forma no muy infrecuente se asocia a síndromes paraneoplásicos endocrinológicos, neurológicos, etc. Estas propiedades van a hacer que habitualmente no sea difícil un diagnóstico del tumor primario mediante el estudio citológico del esputo,

broncoscopia, toracocentesis o la biopsia de una adenopatía supraclavicular.

A pesar de que es un tumor no susceptible de tratamiento quirúrgico, la estadificación del CPCP es importante porque va a permitir diferenciar dos tipos de pacientes con pronósticos distintos y con manejo terapéutico distinto en algunos aspectos.

Deberemos saber si el paciente tiene enfermedad visible sólo en tórax o fuera de él. Así, siempre que no se objetive clínicamente la presencia de enfermedad a distancia deberemos realizar un TAC torácico y de abdomen superior, una gammagrafía ósea y una biopsia de médula ósea, para descartar la presencia de diseminación de la enfermedad en esas localizaciones.

Como es evidente, en los casos en que se objetive la presencia de enfermedad metastásica de entrada o a lo largo del estudio, no deberemos continuar el protocolo de estudio de extensión.

Aunque son frecuentes las metástasis cerebrales, no está indicado de forma habitual la realización de un estudio de TAC o RNM cerebral a no ser que la clínica del paciente haga sospechar la presencia de enfermedad a ese nivel (trastornos del comportamiento, alteraciones del carácter, focalidades neurológicas, etc.).

Al no ser un tumor susceptible de cirugía, no se estadia según la clasificación TNM. Se utiliza la clasificación descrita por el *Veteran Administration Lung Group* (12). Éste define dos grupos: limitado o localizado y extendido o diseminado.

Se denomina CPCP localizado aquel que tiene toda la enfermedad localizada en un hemitorax, incluyendo ganglios mediastínicos homo y contralaterales, así como, supraclaviculares homolaterales. Se incluye en este estadio aquellos tumores que también tengan derrame pleural homolateral, parálisis frénica, recurrential o incluso síndrome de cava superior. El estadio diseminado o extendido es aquel que presenta enfermedad fuera de los límites establecidos para el estadio limitado.

ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA PULMONAR NO MICROCÍTICO (CPCNP)

El CPCNP supone aproximadamente el 75% de todos los CP. Se trata de un término que incluye a todos aquellos CP que no sean indiferenciados de células pequeñas. Se consideran en este apartado fundamentalmente los carcinomas epidermoides, adenocarcinomas e indiferenciados de células grandes.

La única posibilidad de curación de estas neoplasias pasa siempre por la realización de una cirugía radical, de ahí que el diagnóstico de extensión, estadificación, estudios de operabilidad y reseccabilidad, etc., vayan dirigidos a identificar los pacientes que puedan ser sometidos a cirugía o que puedan recibir un tratamiento para que luego puedan ser subsidiarios de la resección.

Una vez que sepamos que un paciente tiene un CPCNP deberemos realizar un preciso estudio de extensión para identificar los grupos de pacientes que tendrán

un pronóstico distinto y susceptible de un diferente tratamiento. Debemos descartar la presencia de metástasis a distancia y conocer la situación mediastínica para saber si el enfermo va a poder o no someterse a una cirugía radical. Desde un punto de vista práctico, la afectación o no del mediastino es la que nos va a indicar si el paciente va a ser o no susceptible de realizar un tratamiento quirúrgico y ser potencialmente curable. Como se indica en la figura 1, los pacientes con estadios IA, IB, IIA y IIB van a ser subsidiarios de una resección quirúrgica, mientras que los estadificados como IIIB y IV no reúnen criterios quirúrgicos. Los estadios IIIA se suelen tratar con una quimioterapia neoadyuvante o de inducción seguida de cirugía radical.

En el estudio de enfermedad a distancia, habitualmente no suele estar indicado la realización de ninguna prueba de imagen obligatoria a no ser que la clínica del paciente obligue a descartar la presencia de enfermedad a algún nivel (Tabla I). En esos casos, si existe dolor óseo o elevación de la fosfatasa alcalina la realización de una gammagrafía ósea, radiografía simple o resonancia nuclear magnética (RNM) de esa localización sospechosa permitirá confirmar o descartar la presencia de diseminación a ese nivel.

TABLA I

HALLAZGOS CLÍNICOS QUE SUGIEREN LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD METASTÁSICA	
Prueba	Hallazgos
<i>Síntomas clínicos</i>	Pérdida de peso superior a 5-10 kg Dolor local óseo Cefaleas, síncope, crisis comiciales, debilidad, cambios recientes de carácter
<i>Signos físicos</i>	Adenopatías palpables superiores a 1 cm Estridor, síndrome de vena cava superior Dolor a la palpación ósea Hepatomegalia Signos de focalidad neurológica, papiledema Masa de partes blandas
<i>Pruebas de laboratorio</i>	Hematocrito < 35-40% ↑ Fosfatasa alcalina, γ -GT, GOT o Ca

El mal estado general del paciente, pérdida de peso, ictericia o alteraciones enzimáticas en la bioquímica hepática va a sugerir la presencia de metástasis en hígado. En estos casos, la realización de una ecografía hepática o la extensión del TAC torácico obligatorio para el estudio de mediastino al abdomen superior, permitirá visualizar la presencia de lesiones metastásicas hepáticas o adrenales asintomáticas.

Cualquier sospecha clínica de afectación neurológica (trastornos del comportamiento, alteraciones en el carácter, focalidad neurológica a la exploración, mareos, disimetría, etc.) debe hacernos sospechar la afectación del SNC y conviene que confirmemos su existencia mediante la realización de un TAC y/o RNM cerebral.

La mayoría de los CP se detectan inicialmente en una radiografía de tórax, siendo en ocasiones suficiente para observar una voluminosa afectación ganglionar mediastínica, sin embargo, salvo en situaciones muy especiales de pacientes metastásicos muy debilitados que no vayan a realizar tratamiento alguno, siempre será preciso la realización de un TAC torácico y de abdomen superior para fijar mejor la localización, tamaño tumoral, afectación de otros lóbulos o del pulmón contralateral, así como, conocer la situación del mediastino, hígado y adrenales.

En la estadificación torácica también es importante la presencia o no de derrame pleural y de un tumor a menos de 2 cm de la carina traqueal que van a condicionar el tratamiento quirúrgico.

La presencia de un derrame pleural, a pesar de que el estudio citológico del mismo sea negativo, siempre se debe considerar como tumoral a no ser que sea de pequeño volumen o exista una patología infecciosa, respiratoria o cardíaca acompañante que justifique su presencia. La existencia de una lesión primaria muy próxima a la carina traqueal va a limitar la realización de técnicas quirúrgicas estandarizadas. Por tanto, el hallazgo en la broncoscopia de esta localización tumoral va a contraindicar la resección estándar.

La resonancia nuclear magnética (RNM) va a ser de utilidad en la evaluación de los tumores del sulco superior, descartando o confirmando la invasión del plexo braquial y/o vértebras.

Poder definir la situación del mediastino va a ser de gran importancia para decidir la reseccabilidad de un paciente concreto. Debemos intentar que las pruebas de imagen nos señalen si existe o no derrame pleural, afectación ganglionar hilar o mediastínica ipsi o contralateral, así como, infiltración de estructuras vasculares, cardíacas, pulmonares o grasa mediastínica por contigüidad del tumor primitivo, lo que haría irsecable la enfermedad. Como se ha señalado, habitualmente el TAC va a ser suficiente, aunque en ocasiones no definitivo, para conocer el grado de infiltración regional. Habitualmente se suele realizar con contraste intravenoso para distinguir las estructuras vasculares de los ganglios linfáticos, así como, para definir la infiltración mediastínica por tumores localizados centralmente. La sensibilidad del TAC para estadificar el mediastino es del 60% y la especificidad del 81% (13). A pesar de ser un técnica imperfecta se sigue considerando como el mejor procedimiento no invasivo para seleccionar los ganglios o estructuras en los que debe realizarse una biopsia por mediastinoscopia o aspiración con aguja fina.

El PET se ha demostrado de utilidad en distinguir tejidos tumorales de tejidos sanos. En el diagnóstico de la afectación mediastínica del CP no es infalible porque

puede producir falsos positivos en algunos casos de enfermedades granulomatosas, inflamatorias o infecciosas. Otro aspecto que hay que tener en cuenta es que mientras el PET es una exploración metabólica, con resolución anatómica limitada, el TAC es al contrario. El PET permite identificar estaciones ganglionares pero no ganglios linfáticos individuales. Su sensibilidad en el diagnóstico de la afectación mediastínica del CP es del 85% y su especificidad del 88%, siendo superior a la del TAC (14). Pero el PET tampoco es definitivo, ya que mientras un resultado negativo puede permitirnos obviar la mediastinoscopia previa a la toracotomía, un hallazgo positivo no debe obligarnos a pensar que existe afectación mediastínica tumoral segura, debiendo, en estos casos, acudir a la mediastinoscopia o biopsia ganglionar para confirmar la afectación de estas estructuras.

Parece existir un consenso en que se debe sospechar la presencia de afectación tumoral ganglionar mediastínica siempre que el tamaño del ganglio sea superior a 2 cm en su diámetro mayor. Evidentemente, se trata de una medida que nunca puede ser definitiva a nivel individual ya que muchos pacientes con CP han padecido previamente enfermedades infecciosas, crónicas, colagenosis, cardiopatías, etc., que van a poder dejar como secuelas adenopatías aumentadas de tamaño, sin que exista afectación tumoral en ella. En otras ocasiones un ganglio mediastínico puede estar infiltrado y no alcanzar los 2 cm de diámetro de dimensión mayor. Probablemente, el PET será aceptado, en los próximos años, en la estadificación mediastínica de los pacientes con sospecha de infiltración ganglionar, vascular o cardíaca.

Por el momento, los pacientes con presencia de adenopatías mediastínicas superiores a 2 cm en el TAC, se suelen someter a una técnica invasiva para obtener material histológico representativo y conocer de forma definitiva si hay o no infiltración tumoral de esas estructuras.

Los procedimientos más frecuentemente utilizados para confirmar la presencia de enfermedad mediastínica son: mediastinoscopia, mediastinoscopia anterior, biopsia transtorácica, biopsia transbronquial, biopsia transeofágica y videotoracoscopia.

La mediastinoscopia se ha considerado como la técnica más precisa para conocer el estado de los ganglios linfáticos mediastínicos. Exclusivamente estaría indicada en los pacientes que sean potencialmente operables y sin metástasis. Tiene una morbilidad y mortalidad bajas (2 y 0,08%) y va a ser muy precisa para ver y biopsiar los ganglios paratraqueales izquierdos y derechos altos y bajos (regiones 2R, 2L, 4R, 4L), pretraqueales (regiones 1,3) y subcarinales anteriores (región 7), mientras no se puede acceder con esta técnica a biopsiar los ganglios subcarinales posteriores (región 7), mediastínicos inferiores (regiones 8,9), ventana aortopulmonar y mediastínicos anteriores (regiones 5,6) (15). Su sensibilidad es del 80-85% y la especificidad del 100% (16).

En los CPCNP del lóbulo superior izquierdo no es infrecuente la afectación de los ganglios de la ventana aortopulmonar, no accesibles por la mediastinoscopia clásica. En estos casos, sólo la mediastinoscopia ante-

rior, la cervical extendida o la toracoscopia podrán alcanzar esa estación ganglionar.

La capacidad para obtener un material representativo para estudio histológico de los ganglios mediastínicos mediante la biopsia transtorácica está próxima al 90%, aunque aproximadamente el 10% de los pacientes va a precisar la colocación de un catéter para evacuar el neumotorax que se puede producir (17). La sensibilidad de esta técnica es del 90% (18). Se suele utilizar cuando la masa o ganglios mediastínicos son superiores a 2 cm de diámetro.

La biopsia transbronquial se utiliza fundamentalmente para asegurar la infiltración de los ganglios subcarinales. Su sensibilidad es del 75% y su especificidad próxima al 100% (19). En manos expertas se suele obtener material representativo en el 90% de los casos (20). Suele ser una técnica segura y con escasa morbilidad.

La biopsia transeofágica con control ecográfico suele ser rentable para alcanzar los ganglios del ligamento pulmonar, subcarinales y de la ventana aortopulmonar. Su sensibilidad está próxima al 90% (21).

En casos muy concretos se podrá acudir a realizar otras técnicas diagnósticas para confirmar la presencia de infiltración de determinadas estructuras, como: biopsia aspiración de una adenopatía supraclavicular, toracocentesis o toracoscopia para confirmar la naturaleza de un derrame pleural, o la biopsia por aspiración con aguja fina de una localización metastásica cuando esté aumentado de tamaño las adrenales o exista una masa hepática.

Para estadificar los CPCNP se utiliza la clasificación TNM de 1997 que permite correlacionar y agrupar CPCNP con similar pronóstico y susceptibles del mismo tratamiento (Tablas II y III) (22).

TABLA II
CATEGORÍAS TNM DEL CÁNCER PULMONAR NO
MICROCÍTICO
(Clasificación de 1997)

<i>Tumor primario (T)</i>	
Tx	Tumor que no puede ser evaluado o tumor demostrado por la presencia de células malignas en secreciones bronquiales, pero no visualizadas mediante radiología o broncoscopia
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor cuyo diámetro mayor es de 3 cm o menos, rodeado de pulmón o pleura visceral sana y sin evidencia broncoscópica de invasión proximal a un bronquio lobar*
T2	Tumor con cualquiera de las siguientes características en tamaño o extensión: > 3 cm en su diámetro mayor —Afecta el bronquio principal, a 2 cm o más de la carina —Invade la pleura visceral —Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hacia el hilio, pero sin afectar todo el pulmón
T3	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica (incluyendo tumores del sulco superior), diafragma, pericardio, o un tumor en el bronquio principal a < 2 cm. de la carina pero sin invadirla, o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón

TABLA II (CONT.)

CATEGORÍAS TNM DEL CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO
(Clasificación de 1997)

T4	Tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, esófago, cuerpo vertebral, carina, tumor con derrame pleural o pericardio maligno** o un tumor con un nódulo satélite en el mismo lóbulo pulmonar del tumor primario.
----	---

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx	Los ganglios no pueden ser evaluados
N0	No se demuestran metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios peribronquiales y región hiliar ipsilateral e intrapulmonares por extensión directa del tumor
N2	Metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis en ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales, escalenos contralaterales o supraclaviculares

Metástasis a distancia

Mx	La presencia de metástasis no puede ser evaluada
M0	No metástasis conocidas a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia***

* El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño en el que su componente invasivo está limitado a la pared bronquial y que puede extenderse proximal al bronquio principal, es clasificado como T1.

** La mayoría de los derrames pleurales asociados al cáncer de pulmón son debidos al tumor. No obstante, hay un pequeño grupo de pacientes en los que el estudio citopatológico del líquido pleural no evidencia invasión tumoral a este nivel y el líquido no es hemorrágico y tampoco es un exudado. En estos casos, y si la orientación clínica es de un derrame no relacionado directamente con el tumor, éste debería ser excluido como elemento de estadificación y la enfermedad clasificarse como T1, T2 o T3.

*** Un tumor o nódulo metastásico localizado en un lóbulo diferente del mismo pulmón o del contralateral al tumor primario se clasifica como M1.

OPERABILIDAD Y RESECABILIDAD

Hay que diferenciar el concepto de resecabilidad del de operabilidad. Un tumor es resecable cuando técnicamente es posible su exéresis de forma radical. Un paciente es operable cuando va a poder tolerar la anestesia, los cambios metabólicos, vasculares, etc., que pudieran aparecer durante y después de la cirugía, así como, si va a poder sobrevivir con los déficits funcionales postoperatorios que puede conllevar la resección de la lesión con los márgenes oncológicamente suficientes. En el caso del CPCNP se van a considerar técnicamente resecables todos aquellos pacientes estadificados como IA, IB, IIA, IIB y IIIA, mientras que los IIIB o IV son irresecables.

En estos pacientes no es raro que exista una patología acompañante y/o previa que pueda limitar la potencial

TABLA III

ESTADIOS DEL CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO
(Clasificación de 1997)

<i>Estadios</i>	<i>Grupo TNM</i>
0	Carcinoma <i>in situ</i>
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
	T1 N3 M0
	T2 N3 M0
	T3 N3 M0
	T4 N3 M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

cirugía. Se suelen tratar de personas mayores, con déficits ventilatorios, circulatorios, metabólicos, vasculares, etc., que van a condicionar una resección, en ocasiones, tan extensa como una neumonectomía con linfadenectomía mediastínica. Habrá que conocer la situación respiratoria en que quedará el paciente tras la cirugía y, por tanto, si el enfermo es operable.

La cirugía puede estar limitada por una serie de factores:

—Factores que dependen del paciente y que condicionan la operabilidad:

- Estado físico general
- Presencia de enfermedades intercurrentes
- Función cardio-pulmonar

—Factores tumorales, que condicionan la resecabilidad:

- Extensión anatómica
- Localización central o periférica.

Las dos escalas más utilizadas para la valoración del estado clínico del paciente son la de Karnofsky y la del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

En general, se considera contraindicada la cirugía en los casos de infarto agudo de miocardio reciente, la insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, la hipertensión arterial sistémica grave o la presencia de arritmias ventriculares con repercusión hemodinámica (23).

En la evaluación cardiopulmonar habrá que analizar fundamentalmente dos aspectos:

- Riesgo cardiovascular
- Función pulmonar.

Los marcadores clínicos de un elevado riesgo cardiovascular son el síndrome coronario inestable, la insuficiencia cardiaca descompensada y la presencia de arritmias significativas, que pueden complicar hasta el 22% de las resecciones. Contribuyen a un riesgo de carácter intermedio la angina de pecho moderada, el infarto de miocardio previo, la insuficiencia cardiaca compensada y la diabetes mellitus. Los marcadores de riesgo menor son la edad avanzada, electrocardiograma anormal, trastornos del ritmo, historia de accidente cerebrovascular e hipertensión incontrolada (24).

Aproximadamente el 90% de los pacientes con CP tienen una historia previa de tabaquismo y, por tanto, una prevalencia alta de EPOC. Debemos hacer una evaluación cuidadosa de la función respiratoria.

La espirometría junto a la gasometría arterial ayudan a identificar a los pacientes de alto riesgo de desarrollar morbimortalidad perioperatoria y determinará si es tolerable. El FEV1 se ha mostrado como el factor aislado más fiable para identificar a los pacientes con alto riesgo quirúrgico. Clásicamente se ha establecido que un FEV1 postoperatorio previsto de 800 ml es el límite de seguridad que permite una resección de confianza (25). Se ha postulado que un FEV1 previsto postoperatorio (FEV1-ppo) de 30-35% del valor teórico de referencia sería el punto de corte más ajustado para determinar un alto riesgo o riesgo quirúrgico no tolerable (26).

El cálculo del FEV1-ppo puede realizarse con diferentes métodos (27):

—Cálculo de la pérdida funcional esperada según el número de segmentos resecaados.

Pérdida funcional prevista = FEV1 preop. x (número segmentos resecaados/número total segmentos de ambos pulmones).

—Gammagrafía de perfusión pulmonar, mediante la cuantificación porcentual del radioisótopo en ambos pulmones.

Pérdida funcional prevista = FEV1 preop x % perfusión del pulmón afectado x (número segmentos resecaados/ número segmentos pulmón afectado).

El FEV1ppo será el FEV1preop– pérdida de función prevista.

En los casos de realización de una neumonectomía es más exacto el cálculo de la FEV1ppo mediante la gammagrafía de perfusión.

Es importante también la realización de una gasometría. Cuando los valores de pCO₂ sean superiores a 45 mmHg o la pO₂ inferiores a 50 mm Hg está contraindicada la cirugía (28).

En ocasiones puede ser necesario la realización de otras exploraciones funcionales respiratorias como:

—Pruebas de esfuerzo respiratorio: Una reducción en el máximo consumo de oxígeno (MVO₂) durante el ejercicio puede ser más sensible que otras pruebas para detectar el riesgo quirúrgico.

—Pruebas hemodinámicas: Permiten la evaluación del territorio vascular pulmonar mediante el cálculo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD).

CORRESPONDENCIA:

J. L. González Larriba
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Rivera PM, Detterbeck F. Diagnosis of Lung Cancer. The Guidelines. *Chest* 2003; 123: 129S-136S.
- Dasgupta A, Jain P, Sandur S, et al. Utility of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial lesions (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A703.
- Rolston KVI, Rodríguez S, Dhilakia N, et al. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Support Care Cancer* 1997; 5: 90-5.
- Zarbo BJ, Fenoglio-Preiser CM. Institutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology: a College of American Pathologists Q-Probe study of 5264 cases with histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 463-70.
- Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, et al. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung value in predicting results of transbronchial biopsy. *AJR. Am J Roentgenol* 1991; 157: 1181-5.
- Cos ID, Bagg LB, Russell NJ, et al. Relationship of radiologic position to the diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in bronchial carcinoma. *Chest* 1984; 85: 519-22.
- Could MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a met-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-24.
- Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. *Chest* 1985; 88: 49-51.
- Sears D, Hadju SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987; 31: 87-92.
- Harris RJ, Kavuru MA, Mehta AC, et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995; 107: 845-52.
- Foster BB, Muller NL, Miller RR, et al. Neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical, radiologic and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 170: 441-5.
- Sagman U, Maki E, Evans WK, et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1639-42.
- Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The Noninvasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. The Guidelines. *Chest* 2003; 123: 147S-56S.

14. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. A Review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S-46S.
15. Detterbeck FG, DeCamp MM, Kohman LJ, et al. Invasive Staging. The Guidelines. *Chest* 2003; 123: 167S-75S.
16. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. A Review of the Current Evidence. *Chest* 2003; 123: 157S-66S.
17. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia. PA: WB Saunders, 2001. p. 73-93.
18. Bilaceroglu S, Cagiotariotaciota U, Gunel O, et al. Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Respiration* 1998; 65: 441-9.
19. Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demedts M, et al. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7: 265-8.
20. Rodríguez de Castro F, Rey A, Caminero J, et al. Transbronchial fine needle aspiration in clinical practice. *Cytopathology* 1995; 6: 22-9.
21. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac. Surg* 2001; 72: 1861-7.
22. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
23. Balibrea JL, et al. Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en pacientes geriátricos. *Patología respiratoria en geriatría*. Ribera JM. Madrid: Arán Ediciones, 1986. p. 124-33.
24. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-Small-Cell Lung Cancer. In: DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. p. 925-83.
25. Reichl J. Assessment of operative risk of pneumonectomy. *Chest* 1972; 62: 570-7.
26. Taube K, Konieczko N. Prediction of postoperative cardiopulmonary function of patients undergoing pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28: 348-57.
27. Putman JB, Lammermeier DE, Colon R, et al. Predicted pulmonary function in survival after pneumonectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 909-20.
28. Gass G.D, Olsen G.N. Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest* 1986; 89: 127-35.

Radioterapia en cáncer de pulmón: integración terapéutica en oncología multidisciplinar

F. A. CALVO MANUEL, C. GONZÁLEZ SAN SEGUNDO¹

Jefe del Departamento de Oncología. ¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La radioterapia (RT) como tratamiento locoregional del cáncer de pulmón es una estrategia de primera línea en sus dos formas histológicas: microcítico (CMP) y no microcítico (CNMP). Como tratamiento radical en el CNMP, sigue siendo la mejor alternativa a la cirugía en los pacientes inoperables por causas funcionales o por contraindicación quirúrgica, con cifras de supervivencia a los 2 años próximas al 40% en estadios I y II. Junto con la QT, en esquemas concomitantes o secuenciales, constituye el tratamiento de elección en los estadios irsecables. Su asociación a la cirugía, bien como terapéutica de inducción o en esquemas adyuvantes, debe limitarse a casos seleccionados con factores pronósticos adversos de recidiva locoregional.

En el CMP, la RT torácica en los pacientes con enfermedad limitada (EL) mejora el control locoregional y, mínimamente, la supervivencia global respecto a la QT exclusiva. El momento de administración en la secuencia de tratamiento, el fraccionamiento y el volumen de irradiación siguen debatiéndose en la mayoría de los estudios prospectivos. La irradiación profiláctica craneal (IPC) en los pacientes que alcanzan la respuesta completa (RC), disminuye significativamente la incidencia de fracaso primario en el SNC y, a la luz del metaanálisis, puede mejorar las cifras de supervivencia global.

Por último, no debemos olvidar el papel paliativo de la irradiación en los estadios IV y en la enfermedad extensa del CMP, donde la RT consigue alivio sintomático en más del 70% de los pacientes tratados.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Célula no pequeña. Célula pequeña. Radioterapia.

CARCINOMA NO MICROCÍTICO

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

El carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) representa el 75-80% de los tumores torácicos. La mayoría de los pacientes con CNMP se presentan al diagnóstico

ABSTRACT

Radiotherapy (RT) is a mandatory locoregional treatment in non-small (NSCLC) and small cell lung (SCLC) cancer. As radical treatment in NSCLC is the best alternative modality for inoperable patients due to respiratory functional limitations or surgical contraindication, with survival rates a 2 years up to 40% in stages I and II. Combined modality therapy with chemotherapy, concomitant or sequential to radiotherapy, constitutes the standard treatment in locally advanced stages. Their association to surgery, either after induction therapy or in adjuvant approach, should be limited to selected cases with adverse prognostic factors for locoregional recurrence.

In SCLC, thoracic RT in limited disease improves the locoregional control and overall survival compared to exclusive chemotherapy. Timing, fractionation and the irradiation volume continues to be investigated in prospective trials. Prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with complete response (CR), reduces the incidence of primary failure in SNC and, after the meta-analysis evaluation, appears to improve overall survival.

Lastly, it should not be forgotten the palliative use of RT in stages IV and in extended disease of SCLC, where RT obtains symptomatic relief in more than 70% of treated patients.

Key words: Lung cancer. Non-small cell. Small cell. Radio-therapy.

con enfermedad avanzada (80%), es decir con estadios III y IV. Sólo el 15% de los pacientes con CNMP son candidatos a un tratamiento con cirugía con intención curativa. Por ello y a pesar de los avances en la estadificación (empleo del PET, RM, ecografía transesofágica) y en el tratamiento (introducción de nuevos fármacos, mejora de

las técnicas de radioterapia –RT–), la supervivencia media de los pacientes con CNMP no supera el 15% a los 5 años, según las últimas publicaciones de EE.UU.

La RT exclusiva se considera una alternativa a la cirugía en los pacientes con contraindicación quirúrgica, bien por la extensión intratorácica (irreseabilidad) o por las deficientes condiciones física y/o funcionales del paciente (inoperabilidad).

El control torácico del CNMP se ha descrito como un fenómeno dosis dependiente. Incluso en estudios recientes, la supervivencia a largo plazo ha sido relacionada con la dosis total administrada en la enfermedad irreseable localizada en el tórax: supervivencia media de 11 meses y 2% de supervivientes a 5 años con dosis totales acumulativas entre 60-65 Gy *versus* 14,5 meses y 8% de supervivencia a 5 años con dosis mayores o iguales a 70 Gy ($p=0,001$). La RT moderna permite administrar este tipo de intensidad terapéutica con secuelas tardías aceptables, con lo que el concepto de escalada de dosis se ha introducido también en CNMP.

Se han articulado diversas estrategias de tratamiento para apoyar la RT exclusiva como abordaje terapéutico de intención radical, entre las que cabe destacar el empleo de sobrepresiones superselectivas con planificadores 3D o radioterapia estereotáxica extracranial, braquiterapia endoluminal en tumores con un componente intraluminal residual después de la RT externa, la combinación de agentes radiopotenciadores durante la irradiación externa como el cisplatino o el taxol, o la

asociación de esquemas de quimioterapia (QT) secuencial o concomitante a la RT radical. Los resultados recientes más relevantes se han obtenido con la asociación de agentes radiopotenciadores. La utilización de sobrepresiones de alta calidad dosimétrica (electrones, braquiterapia de alta tasa de dosis, etc.) aún no se han incorporado a estrategias de tratamiento radical, aunque en el caso de la braquiterapia endobronquial se han descrito respuestas sintomáticas de la disnea en un 87% de los casos (28% completas), de la tos en un 79% (32% completas), de la hemoptisis en un 95% (57% completas) y de las neumonitis postobstructivas en el 88% de los pacientes tratados (35% completas).

En los pacientes con estadios I y II no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, la RT radical ofrece, en las series históricas con más de 700 pacientes analizados, supervivencias a los 2 años que oscilan entre 33-56%, con medianas de supervivencia entre 13 y 51 meses. Si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes no son candidatos a la cirugía por la edad (>75 años), el estado físico ($PS>1$) o un deteriorado estado funcional (VEMS: 1.000-1.500 cc), las cifras de supervivencia alcanzadas con la RT exclusiva suponen la alternativa más adecuada para este grupo de pacientes. La dosis considerada estándar para estos pacientes oscila entre los 60-70 Gy, administrada en unidades de megavoltaje, preferiblemente con fotones de alta energía (>10 MV). En estos pacientes, la irradiación electiva de las cadenas ganglionares mediastínicas es el principal tema de debate.

TABLA I

ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE RQT SECUENCIAL EN ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS DE CNMP

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>QT</i>	<i>RT</i> (Gy)	<i>Mediana de supervivencia</i> (meses)	<i>SG</i> (2 años) %
Trovo-92	62	–	45	11,7	20
	49	CAMP	45	45	18
Mattson-98	119	–	55	10,3	15
	119	CAP	55	11	20
Dillman-96	77	–	60	9,7	13
	79	PV	60	13,8	26
Morton-88	58	–	60	9,6	12
	56	MACC	60	10,4	23
Le Chevalier-94	177	–	65	10	14
	176	VCPC	65	12	21
Soresi-88	68	–	50	11	25
	50	CDDP	50	16	38
Sause-98	149	–	60	11,4	19
	151	PV	60	13,6	32

n: número de pacientes; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Gy: gray; SG: supervivencia global; CAMP: ciclofosfamida; adriamicina, metotrexate, procarbazona; CAP: ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino; MACC: metotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, lomustina; PV: cisplatino, vinblastina; VCPC: vindesina, ciclofosfamida, cisplatino, lomustina; CDDP, cisplatino.

RADIOQUIMIOTERAPIA

Los resultados desalentadores conseguidos con la RT exclusiva en los tumores localmente avanzados, con supervivencias menores del 5% a los 5 años, impulsaron la realización de estudios aleatorizados que comparaban la RT clásica con diferentes esquemas de QT, la mayoría basados en combinaciones con cisplatino. En 1992, la EORTC publicaba en un estudio fase III, la ventaja de la asociación de cisplatino, semanal o diario, a la RT convencional. Con más de 300 pacientes incluidos, la supervivencia y el control locoregional fueron significativamente superiores en los grupos tratados con cisplatino semanal (30 mg/m²) o diario (6 mg/m²), con una tolerancia aceptable con el esquema combinado.

Desde la publicación de este estudio, han sido muchos los trabajos aleatorizados que han demostrado la superioridad de la asociación de radioquimioterapia (RQT) en pacientes con enfermedad localmente avanzada. En la tabla I, se recogen los principales estudios fase III publicados hasta el momento con esquemas de RQT secuencial. La mayoría de ellos incorporan, como esquema de QT, una combinación de platino con un alcaloide la vinca (etopósido, vinorelbina) administrados previos a la RT, con un número de ciclos que oscila entre 2 y 6. Las respuestas objetivas documentadas (RC+RP) oscilan entre el 50-60% con una mediana de supervivencia que alcanza los 10-12 meses.

En los últimos años, la utilización concomitante de la RT y de la QT, tal como se realizó en el estudio de la EORTC, ha conseguido mejorar los porcentajes de respuestas objetivas hasta cifras del 70%, aunque las medianas de supervivencia se mantienen prácticamente

inalteradas (10-13 meses) (Tabla II).

La definición del mejor esquema de QT y el menos tóxico cuando se combina con la RT, la búsqueda de la mejor secuencia de aplicación de los dos tratamientos, así como la dosis y el fraccionamiento más adecuados de RT, siguen siendo, todavía hoy, motivos de estudio.

Recientemente, Furuse y cols. y el estudio de la RTOG 9410, comparaban las dos modalidades de RQT en CNMP, secuencial *versus* concomitante. Aunque con diferencias escasas, parece que la administración concomitante ofrece mejores resultados (16,3 y 17 meses de mediana de supervivencia) que los esquemas secuenciales (13,3 y 14,6 meses, respectivamente). Para conseguir una mayor intensidad terapéutica, hoy son muchos los estudios que ofrecen las dos alternativas de tratamiento: tras la administración de 2-3 ciclos de QT, se inicia un tratamiento de RQT concomitante con dosis más bajas de QT buscando el efecto radiosensibilizador de los fármacos como el cisplatino, los taxanos o la gemcitabina.

Aunque las evidencias actuales fundamentan que el tratamiento del CNMP localmente avanzado, irsecable, debe basarse en la combinación de QT y de RT, se desconoce si la secuencia de QT, de inducción o concomitante, es decisiva en términos de beneficio en la supervivencia. Sólo el estudio japonés de Furuse y cols. ha conseguido demostrar un diferencia significativa en la supervivencia (p=0,047) a favor del tratamiento simultáneo.

Por último, los resultados con QT y con RT hiperfraccionada simultáneas publicados por Jeremic y cols., sugieren que la mediana de supervivencia se puede incrementar en la medida en que exista una exposición más prolongada de la QT a la irradiación y se consigan administrar dosis óptimas y terapéuticas de QT. Sin

TABLA II

ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE RQT CONCOMITANTE EN ESTADIOS INOPERABLES DE CNMP

Autor	n	QT	RT (Gy)	Mediana de supervivencia (meses)	SG (2 años) %
Soresi-88	50	–	50	11	25
	45	CDDP	50	16	40
Trovo-92	88	–	45	10,3	20
	85	CDDP	45	10	20
Blanke-95	111	–	60-65	11,5	13
	104	CDDP	60-65	10,6	18
Schaake-Koning-92	108	–	55	–	13
	98	CDDP (sem.)	55	–	19
	102	CDDP (día)	55	–	26
Jeremic-96	61	–	64,8	8	25
	52	Cb+VP16 (sem.)	64,8	18	35
	56	Cb+VP16 (c/ 21 d)	64,8	13	27

n: número de pacientes; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Gy: gray; SG: supervivencia global; CDP: cisplatino; Cb: carboplatino; VP16: etopósido; sem.: semanas.

embargo, no se disponen de estudios fase III que hayan confirmado esta hipótesis.

El control local del CNMP localmente avanzado continua siendo muy pobre a pesar de la RQT. En los estudios de la RTOG, la recidiva locoregional dentro del campo de radiación oscila entre el 56-71%. Esta cifra impulsa al desarrollo de técnicas encaminadas a mejorar los resultados administrando dosis superiores de irradiación basadas en planificación 3D, modulación del haz de irradiación, radioterapia intraoperatoria, braquiterapia de alta tasa de dosis, fraccionamientos acelerados como el CHART o la utilización de nuevos agentes quimioterápicos que aumenten el efecto citotóxico de la RT.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA Y RQT DE INDUCCIÓN

Diferentes programas terapéuticos combinando las tres modalidades que han demostrado actividad en CNMP (cirugía, RT y QT) han sido recientemente estudiados, con la denominación de tratamiento trimodal. De creciente interés, y debido a que la resección quirúrgica radical sería un requisito imprescindible para una evolución favorable de los pacientes con CNMP, son los protocolos neoadyuvantes o de inducción que pretenden aumentar la tasa de reseabilidad.

Estos programas neoadyuvantes, han considerado indistintamente la utilización de QT, RT o la asociación de QT e irradiación torácica de manera secuencial, alter-

nante o consecutiva previa a la cirugía, y actualmente son objeto de evaluación en estudios randomizados.

Desde la década de los 70, con los primeros trabajos del grupo VETERANS y del NCI empleando radioterapia (RT) previa a la cirugía, han sido muchos los enfoques ensayados con la intención de mejorar la supervivencia en el cáncer de pulmón localmente avanzado.

Las ventajas potenciales de la aplicación de un tratamiento combinado, RT+QT, previo al tratamiento quirúrgico, se basan en la consecución de un mayor porcentaje de reseabilidad, al disminuir el tamaño del tumor y su extensión a tejidos vecinos, así como en la eliminación precoz de las micrometástasis. La primera controversia que surge es si el beneficio del tratamiento combinado (TC) se deriva del aumento de los casos reseados o si existe un beneficio *per se*, del TC, como modalidad de tratamiento.

En la tabla III, se recogen los principales estudios prospectivos publicados con RQT de inducción. En general, la supervivencia global a 5 años es del 22-40%, con 13-25 meses de mediana de supervivencia. Los mejores resultados se obtienen en pacientes que pueden researse, y que en la cirugía se comprueba una RC patológica y/o pN0 tras la linfadenectomía mediastínica. Sin embargo, la mortalidad del tratamiento trimodal alcanza cifras, en algunas series, del 18%. Los trabajos de Choi y cols. y de Eberhardt y cols. con RQT preoperatoria concomitante con hiperfraccionamiento han conseguido disminuir la mortalidad del tratamiento trimodal sin diferencias en los resultados de supervivencia y

TABLA III

ESTUDIOS PROSPECTIVOS CON TRATAMIENTO TRIMODAL EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Autor	n	QT	RT	Respuesta	Resec- ción	Mort.	S (meses)	SG
Skarin-89	41	CAPx2	30+27	72%	88%	-	32	31 (5)
Faber-89	85	PFEEx4	40	20% (RCP)	68%	-	22	40 (3)
Kaplan-90	83	PFEEx2	40	71%	75%	-	-	40 (3)
Weiden-91	85	PFx4	30	56%	34%	7%	13	20 (3)
Strauss-92	41	PVFx2	30+30	61%	59%	15%	15,5	22 (4)
Reddy-92	129	PFEEx2	40+20	27% (RCP)	64%	-	-	40 (4)
Deutsch-94	28	CbEx2	60	-	43%	11%	15	-
Albain-95	126	PEEx2	45	59%	70%	10%	13	26 (3)
Langer-97	41	PFEEx2	60	7% (RCP)	32%	10%	14	18 (5)
Reboul-97	59	PEIx2	45	35,5%	100%	-	-	46 (4)
Law-97	55	PEEx2	59,4	-	69%	-	20	29 (3)
Weiberg-97	53	PEEx2	55,8	89%	51%	-	-	31 (11)
Choi-97*	42	PFVx2	42	9,5% (RCP)	81%	7%	25	37 (5)
Grunenwald-97*	30	PFVx2	42	10% (RCP)	57%	3%	15	25 (3)
Rice-97*	42	PFEEx2	27+27	57%	79%	-	-	24 (2)
Choi-97*	26	PFVx2	54-60	-	52%	4%	-	54 (3)
Eberhardt-98*	94	PEEx3	45	24% (RCP)	53%	6%	20	26 (4)

n: número de pacientes; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; MORT: mortalidad operatoria; S: mediana de supervivencia; SG: supervivencia global (años); P: cisplatino; F: 5-fluorouracilo; E: etopósido; Cb: carboplatino; V: vinblastina; I: ifosfamida; A: adriamicina; RCP: respuesta completa patológica.

*Trabajos con radioquimioterapia concomitante con radioterapia hiperfraccionada.

respuesta con respecto a los esquemas de RT con fraccionamiento clásico.

La disparidad de esquemas de RT y de QT empleados, la distinta población a la que se aplican y la falta de rigor a la hora de determinar cómo se valora la respuesta, son obstáculos a la hora de medir la eficacia del tratamiento neoadyuvante en la terapéutica de inducción. Parece que la utilización de dosis de RT radicales (>46 Gy) y de cisplatino en el esquema de QT son los únicos puntos en común en la mayoría de los ensayos.

En la actualidad, la EORTC, la RTOG 9309, el SWOG y el Intergroup desarrollan estudios aleatorizados que comparan el tratamiento trimodal a la RQT exclusiva. Hasta el momento, no se ha publicado ningún estudio aleatorizado y no existe ningún metaanálisis que conteste a la pregunta sobre el beneficio de la cirugía tras la RQT de inducción.

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA O ADYUVANTE

En general, el papel de la RT adyuvante es mejorar los resultados de la cirugía sola, intentando disminuir el elevado porcentaje de fallo locorregional (>40% en las series quirúrgicas). La principal crítica a los trabajos de RT adyuvante es la falta de selección de los pacientes que pueden beneficiarse de ella. En muchos casos, no existe una clasificación previa en grupos de riesgo, que permita definir la ganancia terapéutica que representa el tratamiento coadyuvante. Así, a la hora de publicar los resultados, es difícil discernir si hay algún subgrupo donde el tratamiento sí ha podido conseguir beneficio. El grupo de la Clínica Mayo, en sus últimas publicaciones, ha analizado el riesgo de recidiva y de muerte por subgrupos de riesgo en cada estadio y según la afectación ganglionar. Con ello, alertan hacia la necesidad de seguir buscando una terapia adyuvante eficaz, pero sólo en aquellos grupos de alto riesgo (menos de 15 adenopatías aisladas, T>5 cm, N2, etc.) que realmente se pueden beneficiar.

Los criterios de inclusión seguidos en la mayoría de los ensayos de tratamiento coadyuvante incluyen alguna/s de estas variables:

- Estadios I-III.
- Presencia de márgenes afectos o próximos.
- Ganglios mediastínicos afectos.
- Histología desfavorable.
- Invasión linfovascular.
- Sobre-expresión de la p53, mutación del gen Kras.
- Linfadenectomía no reglada.
- Número de ganglios resecaos insuficiente.

Aún en los estudios en marcha, se deja a criterio de cada centro la realización de un tratamiento de RT según su experiencia o sus criterios de selección, lo que determina que no exista un rigor en los criterios de inclusión que, en ocasiones, se ven condicionados a la opinión del cirujano o a la existencia de dudas sobre la radicalidad de la intervención.

Con más de 2.000 pacientes analizados en los trabajos prospectivos más significativos publicados sobre el papel de la RT adyuvante, las conclusiones que pueden extraerse son:

TABLA IV

RESUMEN DEL METAANÁLISIS SOBRE RT ADYUVANTE EN CNMP (LANCET-98) SOBRE 9 ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON 2.128 PACIENTES

Parámetro	Cirugía	Cirugía+RT	Diferencia
Supervivencia global	55%	48%	7% (↓)
Recurrencia local	25%	18,5%	—
Supervivencia libre de recidiva	50%	46%	4% (↓)
Muertes por cáncer de pulmón	89%	81%	—
Muertes por otras causas	9%	15%	6% (↑)

—Las dosis han oscilado entre 22-66 Gy, con una discreta mejoría cuando las dosis empleadas son más altas y recomendándose la utilización de dosis de 50 Gy, con fraccionamiento estándar y aceleradores lineales de alta energía.

—La RT disminuye el porcentaje de fallo locorregional, al compararse con series históricas a un 5-20%, siendo los pacientes con ganglios positivos los que parecen obtener un mayor beneficio.

—La supervivencia global a los 5 años oscila entre el 22-73% en los estadios I-III resecaos, sin observarse una mejoría significativa respecto al grupo de abstención, en los ensayos prospectivos.

—Los principales factores adversos son el tipo de cirugía (segmentectomías), la presencia de márgenes positivos, el tamaño mayor de 3 cm, la presencia de N2 y el número de ganglios y áreas ganglionares afectas.

En 1998, se publicaba el metaanálisis (Tabla IV) sobre el valor de la RT adyuvante en cáncer de pulmón no microcítico. Con más de 2.000 pacientes analizados y basándose en 9 ensayos aleatorizados, concluía que la RT postoperatoria no mejora la supervivencia global en ningún subgrupo de pacientes y que además los pacientes tratados con RT tienen una mayor incidencia de muertes por otras causas distintas al cáncer de pulmón (15 vs 9%). En general, la RT empeora la supervivencia respecto a la cirugía sola (48 vs 55%) y sólo existe un beneficio en la supervivencia libre de recurrencia a 5 años, del 4%, a favor del grupo que recibe RT.

Las críticas aparecidas respecto a este metaanálisis incluyen, sobre todo, la utilización de la cobaltoterapia en 7 de los 9 estudios analizados. Ya Philip, en 1993, alertaba de la necesidad de utilizar fotones de alta energía en los tratamientos de cáncer de pulmón, ya que las diferencias en los resultados eran claramente favorables

en el grupo tratado con acelerador lineal frente al tratado con cobaltoterapia (33% de supervivencia frente al 8%). Además, en la mayoría de los estudios no se realizaba planificación dosimétrica con TAC. No existe unanimidad ni en la dosis total ni en el fraccionamiento y tampoco se establece con claridad cuáles deben ser los criterios de resección quirúrgica completa. La inaceptable cifra de mortalidad por otras causas, distintas al cáncer de pulmón, deben hacernos pensar sobre si la técnica de RT fue la adecuada así como si es imprescindible realizar una nueva valoración funcional tras la cirugía, previo al tratamiento con RT complementaria.

CARCINOMA MICROCÍTICO

El carcinoma microcítico de pulmón (CMP) representa el 20-25% de los nuevos casos de carcinoma broncogénico. Su especial comportamiento biológico y clínico, caracterizado por una extraordinaria agresividad y rápido crecimiento, lo diferencian del resto de tipos histológicos primarios de pulmón. En la mayoría de las ocasiones debuta como enfermedad diseminada o locorregionalmente avanzada, con importante afectación mediastínica.

La QT es el elemento principal de su tratamiento, mientras que la RT, torácica y holocraneal, mejora el control local, disminuye el porcentaje de metástasis cerebrales y, según el metaanálisis de Pignon, mejora el pronóstico aumentando la supervivencia. La incorporación de programas terapéuticos combinados ha conseguido tasas de RC del 40-70% en pacientes con enfermedad limitada (EL) y de 18-40% en enfermedad extensa (EE), con medianas de supervivencia de 12-16 meses en EL y de 7-12 meses en EE; sin embargo, el porcentaje de largos supervivientes sigue sin superar el 5%.

El tiempo de integración de la RT torácica en la secuencia de la QT, la dosis total recomendada, así como los volúmenes aconsejados de irradiación, siguen siendo motivo de discusión en los ensayos en marcha.

ENFERMEDAD LIMITADA

Representa el 30-40% de los pacientes diagnosticados de CMP. La poliquimioterapia con el régimen cisplatino-etopósido es el tratamiento más utilizado en la actualidad. Esta combinación tiene el índice terapéutico eficacia/toxicidad más favorable y se puede asociar con la RT sin un empeoramiento significativo de la toxicidad esofágica y pulmonar.

En 1987, se revisa el papel de la RT torácica en el CMP concluyendo que su incorporación a los esquemas de QT conseguía un beneficio del 5-15% en la supervivencia libre de enfermedad. El control sistémico de la enfermedad mejoró con la promoción del control local. Diferentes estudios fase II-III observaron un aumento en la tasa de curaciones cuando se aplican a estos pacientes tratamientos de RQT respecto a la QT exclusiva. Estos datos se han confirmado en dos metaanálisis que presentan una mejoría en la supervivencia a tres años del 5,4%, con una disminución de la tasa de

mortalidad del 14% y una diferencia positiva, en el grupo de RQT, del 25% en el control local.

En la tabla V se recogen los datos más significativos de los estudios randomizados que han evaluado la RT torácica en el tratamiento del CMP. Del análisis de los resultados se concluye que existe una dificultad para la correcta interpretación del impacto de la RT torácica en los pacientes con EL. En estos estudios, la RT torácica ha sido contemplada tanto en pacientes en RC tras la QT como en pacientes en RP. Los esquemas de dosis y fraccionamiento no son uniformes y el tiempo de administración de la RT varía según si el esquema fue concurrente, alternante o secuencial.

Hasta el momento, se han publicado al menos 8 ensayos comparativos que analizan la influencia del inicio de la RT en los resultados del CMP, tanto en el control local como en la supervivencia. La heterogeneidad de los estudios, tanto en el diseño como en el análisis de los resultados, no ha permitido obtener conclusiones. Con más de 1.600 pacientes evaluados, sólo en el estudio del NCIC se consigue una mejoría en la supervivencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado precozmente con RT. Las mejores medianas de supervivencia se obtuvieron cuando la RT se administró precozmente, hiperfraccionada y concomitante con un esquema de QT con etopósido y derivado del platino. Con esta secuencia se han publicado cifras de supervivencia a 2 años superiores al 50%. Como ya afirmaba Tubiana en 1985, la RT torácica debe ser administrada precozmente, desde el inicio del tratamiento con QT o en el momento de la máxima respuesta a la QT, a la máxima dosis tolerada y sin interrupción de la QT en programas de terapia combinada, con objeto de reducir el riesgo de aparición de resistencias celulares.

Respecto a la dosis de irradiación, en la mayoría de los estudios clínicos ha oscilado uniformemente entre 45-50 Gy. Choy y cols. observaron una buena correlación entre la dosis total de irradiación y el fallo locorregional, observando una diferencia significativa en la tasa de recidiva con dosis de 50 Gy (36%) o de 35 Gy (79%). De estudios no randomizados (Arriagada, Bunn, Osterlind, Livingston...) se infiere que para obtener una tasa de control local del 60-70%, la dosis mínima a administrar es de 45 Gy, con fraccionamiento convencional. Sin embargo, dosis mayores de 50 Gy no aportan ningún beneficio clínico. En los esquemas de hiperfraccionamiento, dosis totales de 45 Gy con dos fracciones diarias de 1,5 Gy, han conseguido medianas de supervivencia de 23 meses, con 91% de respuestas objetivas.

En lo que se refiere al volumen de tratamiento, los escasos estudios aleatorizados (SWOG) que han analizado su influencia en el control local, no han encontrado diferencias significativas cuando el volumen incluido es el inicial frente al volumen tras la QT. También sigue siendo tema de debate la inclusión de las áreas ganglionares mediastínicas y supraclaviculares. Turrisi apunta que no existen evidencias concluyentes sobre la elección del tamaño del campo de irradiación referido a la inclusión del volumen tumoral pre o postQT, aunque especula que grandes volúmenes y amplios márgenes de seguridad no parecen mejorar la supervivencia, ni el control local, aumentando la toxicidad y el incumplimiento de los esquemas de QT.

TABLA V
PRINCIPALES ESTUDIOS ALEATORIZZADOS CON RT TORÁCICA EN CMP ENFERMEDAD LIMITADA

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>QT</i>	<i>RT</i> (Gy)	<i>Mediana de supervivencia</i> (meses)	<i>SG</i> (2 años) %
Perry-87 (CALGB)	145	CEV/CAV	50 (10ª sem.)	14,5	30
	125	CEV/CAV	50 (1ª sem.)	13	23
	129	CEV/CAV	–	12	15
Work-97	99	CAV/PE	45 (1ª sem.)	10,5	20
	100	CAV/PE	45 (19ª sem.)	12	19
Murray-97	155	CAV/PE	40 (4ª sem.)	21,2	40
	153	CAV/PE	40 (16ª sem.)	16	34
Jeremic-97	52	CbE	54 (1ª sem.)	34	71
	51	CbE	54 (6ª sem.)	26	53
Lebeau-97	82	CAE/CVd	50 (5ª sem.)	13,5	–
	74	CAE/CVd	55 (6ª sem.)	14	–
Gregor-97	170	CAE	50 (7ª sem.)	13,5	25
	165	CAE	50 (15ª sem.)	15	25
Goto-99	114	PE	45 (1ª sem.)	27,2	55
	114	PE	45 (11ª sem.)	19,5	35
Park-96	27	CAV/PE	45 (4ª sem.)	18,5	–
	24	CAV/PE	45 (19ª sem.)	13	–
Turrisi-99	196	PE	45 (1ª sem.)	23	–
	185	PE	45 (1ª sem.)	19	–
Skarlos-01	42	PE	45 (1ª sem.)	17,5	36
	39	PE	45 (9ª sem.)	17	29
Takada-02	114	CbE	45 (1ª sem.)	27,2	54,4
	114	CbE	45 (16ª sem.)	19,7	35,1

n: número de pacientes; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Gy: gray; SG: supervivencia global; PE: cisplatino, etopósido; CAV: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina; CAE: ciclofosfamida, adriamicina, etopósido; CVd: ciclofosfamida, vindesina; Cb: carboplatino. **En negrilla, estudios con hiperfraccionamiento.**

Respecto al fraccionamiento, en el conjunto de los estudios analizados, la mediana de supervivencia es mayor con el hiperfraccionamiento. En dos de los tres estudios, donde se observa un beneficio en la supervivencia con la administración precoz de la RT, el esquema de irradiación utilizado es el hiperfraccionamiento (Jeremic y Goto). La utilización de fraccionamientos alterados, se basa en consideraciones radiobiológicas que han señalado un mayor índice terapéutico en CMP con esquemas hiperfraccionados (1,5 Gy cada 4-6 horas, dos veces al día), dada la tasa de duplicación celular que presenta este tipo de tumores. Los datos actuales apoyan su superioridad respecto a los fraccionamientos convencionales. Estudios fase II confirman esta hipótesis y dos estudios fase III han sido diseñados para investigar este tema (Bonner en la Clínica Mayo y Turrisi en el ensayo 0096 del Intergroup americano).

IRRADIACIÓN PROFILÁCTICA CRANEAL (IPC)

La evidencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico ha sido documentada en el 25% de los pacientes con CMP. En el curso de la enfermedad, un 20-25% adicional desarrollará metástasis cerebrales, incrementando su frecuencia a medida que aumenta la supervivencia. En supervivientes a 2 años, sin tratamiento previo del SNC, la probabilidad acumulada de presentar metástasis cerebrales es del 50-80%. En el 65% de las autopsias realizadas en pacientes con CMP, se describe afectación secundaria cerebral.

En el año 1973, Hansen y cols. sugirieron que la IPC podría reducir la incidencia de recurrencias en SNC. Bunn, en el año 1978, comparando series históricas describía una reducción del 22 al 8% de incidencia de

metástasis cerebrales en el grupo de pacientes que recibía IPC.

Actualmente, con más de 10 estudios aleatorizados y un metaanálisis, la validez de este abordaje preventivo parece incuestionable. El metaanálisis concluye su beneficio no sólo en términos de disminución de la tasa de afectación cerebral, sino en términos de mejoría de la supervivencia (del 15 al 20% a los tres años). Este beneficio parece limitarse al grupo de pacientes tratados con IPC tras conseguir la RC a nivel torácico. Se recomienda utilizar fracciones menores de 3 Gy para disminuir los porcentajes de neurotoxicidad tardía, alcanzando dosis totales de 30-36 Gy con fraccionamientos convencionales y evitando la administración simultánea de QT.

En el desarrollo de nuevos protocolos de RT apoyados en el progreso tecnológico, hay que considerar el riesgo que puede suponer comprometer la intensidad de dosis de la QT inicial. Por ello, el diseño de nuevos regímenes terapéuticos requiere seleccionar adecuadamente el esquema de QT más activo y favorecer la combinación con RT conformada mediante técnicas de planificación 3D, sin alterar el índice terapéutico. La incorporación de nuevos fármacos como el irinotecan o los taxanos está siendo evaluada en ensayos del JCOG y de la RTOG, hasta el momento con resultados esperanzadores.

ENFERMEDAD EXTENSA

La irradiación torácica asociada a la QT en pacientes con EE reduce la frecuencia de recidivas torácicas en pacientes que consiguen la RC, pero sin alterar la mediana de supervivencia. Actualmente, el papel de la RT en el tratamiento de la EE es exclusivamente paliativo, obteniendo importantes mejorías sintomáticas con

dosis bajas (30 Gy) en los casos de metástasis cerebrales, síndrome de vena cava superior, hemoptisis, metástasis óseas, etc.

CONCLUSIONES

La RT en el tratamiento del cáncer de pulmón tiene un valor indudable como componente terapéutico loco-regional. La tendencia a combinar todas las modalidades de tratamiento con secuencias factibles e intensidades tolerables ha producido incrementos importantes en las tasas de control local y supervivencia a largo plazo en estadios III de CNMP y la enfermedad localizada del CMP.

Los estudios más recientes exploran la factibilidad y eficacia de programas de RQT simultánea con o sin cirugía. Es importante insistir en la necesidad de enmarcar la investigación clínica con RT en el contexto de la actividad de grupos cooperativos que permitan obtener las respuestas necesarias para lograr un progreso ordenado y científicamente contrastado, en el ámbito de la Oncología torácica.

CORRESPONDENCIA:

F. A. Calvo Manuel
Departamento de Oncología
Hospital Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
Telf. 91 586 85 99 - Fax: 91 586 81 80

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer Statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
- Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of the therapeutic trial. *Cancer* 1975; 36: 1914-25.
- Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy Followed by Surgery in Stage IIIA Non-Small Cell Carcinoma of the Lung: Report of a Cancer and Leukemia Group B Phase II Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1237-44.
- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent Cisplatin/Etoposide plus Chest Radiotherapy Followed by Surgery for Stages IIIA (N2) and IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: Mature Results of Southwest Oncology Group Phase II Study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
- Weiden P, Piantadosi S. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer: A phase II study of the LCSG. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 266-72.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized Trial of Hyperfractionated Radiation Therapy With or Without Concurrent Chemotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 452-8.
- Schaake-Köning C, van der Bogaert W, D'alesio O, et al. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
- Giaccone G, Manegold C, Rosell R, et al. An Update on European Randomized Studies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 1998; 25 (Supl. 9): 11-7.
- Bunn PA, Vokes EE, Langer CJ, Schiller JH. An Update on North American Randomized Studies in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 1998; 25 (Supl. 9): 2-10.
- Aristu J, Aramendia JM, Calvo FA. Radioterapia radical en cáncer de pulmón. Integración con esquemas de quimioterapia. En: Felip E, Rosell R. *Cáncer de pulmón*. Madrid: Sanidad y Ediciones, S.A., 2001. p. 33-52.
- González C, Santos JA. Los tratamientos combinados en la terapéutica de inducción del cáncer de pulmón: ¿cuántos se quedan en el camino? *Oncología* 2000; 23 (3): 105-7.
- Black RJ, Bray F, Ferlay F, et al. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33 (7): 1075-107.
- Saunders MI, Dische S. Continuous hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1211-5.
- Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pejak F.

- A Randomized Phase I/II Trial of Hyperfractionated Radiation Therapy with Total Doses of 60 Gy to 79.2 Gy: Possible Survival Benefit with >69.6 Gy in Favorable Patients with Radiation Therapy Oncology Group Stage III Non-small Cell Lung Carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1543-55.
15. Armstrong J, Burman C, Leibel SA, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 685-9.
 16. Emami B. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy in Bronchogenic Carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 92-7.
 17. Leibel SA, Armstrong J, Kutcher GJ, et al. 3D conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer: clinical experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Front Radiat Ther Oncol* 1996; 29: 199-206.
 18. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus Radiotherapy compared with Radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-9.
 19. Vokes EE, Leopold KA, Herndon JE, Crawford J, Perry MC, Miller AA, et al. A randomized phase II study of Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine with Cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy (XRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) (CALGB Study 9431). *Pro ASCO* 1999; 18: 459 (abst 1771).
 20. Dounadieu N, Paesmans M, Sculier JP. Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 1991; 7: 243-52.
 21. Non-small-cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
 22. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer* 1995; 76: 723-9.
 23. Kubota K. Chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: is surgery still necessary? *Rev Oncología* 1999; 1 (Supl. 2): 58-60.
 24. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-5.
 25. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.
 26. LeChevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417-23.
 27. Mattson K, Holsti LR, Holsti P, Jakobsson M, Kajanti M, Liippo K, et al. Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 477-82.
 28. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
 29. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Millisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1065-70.
 30. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
 31. Trovo MG, Minatel E, Franchin G, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 11-5.
 32. Furuse K, Fukuoka M, Takada M, et al. A randomized phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy (TRT) in combination with mytomicin (M), vindesine (V), cisplatin (P) in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary analysis. *Pro ASCO* 1997; 16: 459.
 33. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 469-78.
 34. Langer CJ, Movsas B, Hudes R, et al. Induction paclitaxel and carboplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung carcinoma: report of Fox Chase Cancer Center study 94-001. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 12): 89-95.
 35. Komaki R, Scott C, Ettinger D, Lee JS, Fossella FV, Curran W, et al. Randomized study of chemotherapy/radiation therapy combinations for favorable patients with locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 149-55.
 36. Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3316-22.
 37. PORT Meta-analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell-lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
 38. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A Controlled Study of Radiotherapy for Patients with Completely Non-small Cell Lung Carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 265-73.
 39. Jett JR. Is there a role for adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer? *Thorax* 1999; 54 (Supl. 2): 537-54.
 40. Park JH, Shim YM, Baek HJ, et al. Postoperative Adjuvant Therapy for Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1821-6.
 41. Lee JH, Machtay M, Kaiser LR, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer: Prognostic Factors in Patients Treated with Surgery and Postoperative Radiation Therapy. *Radiology* 1999; 213: 845-52.
 42. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Factors Predicting Patterns After Resection of N1 Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1171-6.
 43. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Patients with non-small cell lung carcinoma at postoperative risk for local recurrence, distant metastasis, and death: implications related to the design of clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 315-21.
 44. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, et al. Discrepancies between meta-analysis and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-42.
 45. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al. Adjuvant Chemotherapy After Complete Resection in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1048-54.
 46. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicenter randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, Mo disease. *Br J Cancer* 1996; 74: 632-9.
 47. Rose LJ. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 1991; 6: 536-42.
- CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN*
48. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
 49. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A Meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
 50. Turrisi AT. Combined modality therapy for limited small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7 (Supl. 2): 8-14.
 51. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or

- without radiation therapy in limited small-cell lung carcinoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 912-8.
52. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44.
 53. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3030-7.
 54. Jeremic B, Shibamoto Y, Acinovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
 55. Lebeau B, Chastang C, Urban T, et al. A randomised clinical trial comparing concurrent and alterned thoracic irradiation in limited small cell lung cancer. *Pro ASCO* 1996; 15: 383.
 56. Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment Of Cancer Lung Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2840-9.
 57. Goto K, Nishiwaki Y, Takada M, et al. Final results of a phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Pro ASCO* 1999; 18: 469.
 58. Park SK, Kim GH, Jeang SS, et al. The effects according to the timing of thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 1996; 43: 903-15.
 59. Auchter RM. Early versus late irradiation in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1235.
 60. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
 61. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2001; 12: 1231-8.
 62. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681-91.
 63. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer. A randomised study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2092-9.
 64. Jackson DV, Richards F, Cooper MR, et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell carcinoma of the lung. A randomized study. *JAMA* 1983; 237: 2730-3.
 65. Maurer LH, Tulloh M, Weiss RB, et al. Randomized combined modality trial in small-cell carcinoma of the lung: Comparison of combination chemotherapy-radiation therapy versus cyclophosphamide-radiation therapy effects of maintenance chemotherapy and prophylactic whole brain irradiation. *Cancer* 1980; 45: 30-9.
 66. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR, et al. Prophylactic irradiation in bronchogenic small-cell anaplastic carcinoma. A comparative trial of localized versus extensive radiotherapy including prophylactic brain irradiation in patients receiving combination chemotherapy. *Cancer* 1980; 46: 279-84.
 67. 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: 675-82.
 68. Niiranen A, Holsti P, Salmo M. Treatment of small-cell lung cancer. Two-drug vs four-drug chemotherapy and loco-regional irradiation with or without prophylactic cranial irradiation. *Acta Oncol* 1989; 28: 501-5.
 69. Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S, et al. Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer achieving a complete response: a long-term follow-up result. *Lung Cancer* 1993; 10: 47-54.
 70. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
 71. Catane R, Schwade JG, Yarr I, et al. Follow-up and neurological evaluation in patients with small-cell lung carcinoma treated with prophylactic cranial irradiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 105-9.
 72. Lee JS, Umsawadi T, Lee YY, et al. Neurotoxicity in long-term survivors of small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 313-21.
 73. Laukkanen E, Klonoff H, Allan B, et al. The role of prophylactic brain irradiation in limited stage small-cell lung cancer: clinical, neuropsychologic, and CT sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1109-18.
 74. Lishner M, Feld R, Payne DG, et al. Late neurological complications after prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer: the Toronto Experience. *J Clin Oncol* 1990; 8: 215-21.
 75. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183-90.
 76. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small-cell lung cancer: Results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1752-8.
 77. Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer* 1998; 21: 193-201.
 78. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy. A phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3400-8.
 79. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, Chmys P, Bardets E, Santos-Miranda JA. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 748-54.
 80. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60.

Biología molecular del cáncer de pulmón y sus aplicaciones clínicas

J. M. SÁNCHEZ, A. FONT, C. SÁRRIES, R. ROSELL

Servicio de Oncología Médica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

RESUMEN

El cáncer de pulmón es el resultado de un proceso escalonado que incluye múltiples alteraciones genéticas, como resultado de la acción carcinogénica del tabaco. Entre dichas alteraciones se incluyen la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales, mediante mutaciones, pérdidas de heterocigosidad o silenciación epigenética por hipermetilación en la región promotora de los mismos. Este daño molecular implica de forma predominante a determinadas regiones cromosómicas (3p, 9p, 8p, 17p) en las que están localizados genes supresores tumorales. Idénticas lesiones genéticas se han descrito en el epitelio bronquial de individuos fumadores sin evidencia histológica de cáncer.

En pacientes con cáncer de pulmón las alteraciones genéticas presentes en el ADN tumoral obtenido del suero o plasma se correlacionan de forma fidedigna con las presentes en el tejido tumoral, facilitando los estudios genéticos en estos pacientes.

El conocimiento de las vías moleculares implicadas en el desarrollo del cáncer de pulmón puede tener aplicaciones en la práctica clínica habitual. Los estudios farmacogenómicos a través del análisis de los genes involucrados en los procesos de reparación del ADN o en el metabolismo de agentes quimioterápicos y su papel en la resistencia a fármacos puede conducirnos a una nueva fase en que los tratamientos se administren de forma individualizada.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Farmacogenómica. Polimorfismos. Oncogenes. Genes supresores del tumor. Quimiorresistencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la primera causa de mortalidad por neoplasia en los países desarrollados y representa el

ABSTRACT

Lung carcinogenesis is a multistep process involving multiple genetic abnormalities including activation of oncogenes, and inactivation of tumor suppressor genes by mutation, loss of heterozygosity or epigenetic silencing through the methylation of gene promoters. Understanding the molecular pathways involved in the development of lung cancer can have potentially useful applications in clinical practice. In lung cancer, frequent allelic losses in chromosomes 3p, 9p, 8p and 17p have been found. In these regions, several tumor suppressor genes involved in the pathogenesis of lung cancer have been identified. These genetic changes have been detected in early stages of lung cancer, even in the normal bronchial epithelium of heavy smokers without evidence of cancer.

DNA can now be extracted from serum or plasma of patients with lung cancer, thus avoiding the need to obtain it from serial biopsies or surgically resected specimens. This circulating DNA can be used as a surrogate material to detect genetic alterations present in the primary tumor. Moreover, these abnormalities detected in serum DNA of patients with lung cancer may be a marker of micrometastases.

At present, cancer investigation is focused on translational pharmacogenomics, with the goal of determining which chemotherapy combinations will have better chances of improving survival based on genetic markers. The analysis of genetic alterations involved in DNA repair capacity pathways can provide useful information to predict response to cisplatin-based regimens. Likewise, the analysis of specific gene polymorphisms involved in altered drug metabolism could be used to identify patients with a high risk of developing severe drug toxicity and/or poor chemotherapy response.

Key words: Lung cancer. Pharmacogenomic. Polymorphisms. Oncogenes. Tumor suppressor genes. Chemoresistance.

29% de las mismas. El número de muertes debidas al cáncer de pulmón es superior al total de fallecimientos causados por el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el cáncer colorrectal. En Estados Unidos se han diagnosticado

170.000 nuevos casos en el año 2001 y menos del 15% de estos pacientes estarán vivos a los 5 años del diagnóstico.

El cáncer de pulmón es un proceso escalonado que conduce a la proliferación clonal de poblaciones celulares que han adquirido una ventaja en el crecimiento; esto es debido al acúmulo de alteraciones genéticas que pueden afectar a oncogenes y genes supresores tumorales, lo cual da lugar a la pérdida de los mecanismos de control del crecimiento celular. Esta pérdida del control en la regulación del ciclo celular es la alteración clave de las neoplasias humanas, y conduce a la falta de diferenciación y al crecimiento aberrante.

El ciclo celular es un proceso complejo y exquisitamente regulado que puede dar lugar a la división celular o contribuir a la muerte celular programada. El equilibrio celular de un tejido depende del incremento en el número de células generadas en la división celular y de la reducción derivada de los procesos de muerte celular programada o apoptosis. El incremento en la proliferación celular es producido por un aumento en la actividad de los productos oncogénicos o bien por una disminución en la actividad de los productos de los genes supresores tumorales. Además, la reducción de la muerte celular puede ser causada por un desajuste entre la expresión y actividad de las proteínas codificadas por los genes pro-apoptóticos y de las codificadas por los genes anti-apoptóticos. El balance neto de estos procesos es el que gobierna el estado de la proliferación celular y, por tanto, el responsable final del desarrollo de la enfermedad neoplásica.

Se definen como proto-oncogenes a un amplio espectro de genes que codifican para proteínas que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. La alteración en la secuencia de sus nucleótidos desemboca en lo que se conoce como oncogén, y su principal característica es que poseen capacidad tumorigénica. Los oncogenes se dividen en cuatro grupos en función de las propiedades de sus productos proteicos (Tabla I):

- Factores de crecimiento
- Receptores de factores de crecimiento
- Transductores de señales
- Activadores de la transcripción

Los genes supresores tumorales (TSGs) codifican proteínas cuya función es el control y represión del ciclo celular. Al contrario que los oncogenes, los genes supresores tumorales requieren de una alteración en los dos alelos para poder generar un fenotipo tumoral. Kinzler y Vogelstein (1) dividen a los genes supresores tumorales en dos grandes familias:

—Genes protectores del genoma (*caretakers*), que evitan la producción de lesiones en el material genético, principalmente mutaciones responsables de la activación de protooncogenes.

—Genes inhibidores de la proliferación e inductores de la apoptosis (*gatekeepers*), que tienen una función limitante de la proliferación celular.

Las múltiples funciones de los genes supresores tumorales se resumen en la tabla II.

El estudio de alteraciones genéticas se efectúa utilizando ADN y ARN. El ADN tumoral es la fuente para analizar mutaciones, metilación y pérdidas de heterocigosidad (LOH), mientras que el ARN tumoral lo es para

TABLA I

DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES ONCOGENES SEGÚN SU FUNCIÓN

<i>Oncogén</i>	<i>Función de la proteína</i>
<i>Factores de crecimiento:</i>	
sis	factor de crecimiento plaquetario
int2	factor de crecimiento
<i>Receptores de factores de crecimiento:</i>	
erbB	tirosín kinasa/IGF receptor
erbB-2(neu1/HER-2)	tirosín kinasa
fms	tirosín kinasa/CSF1 receptor
kit	tirosín kinasa
trk	tirosín kinasa/NGF receptor
ret	tirosín kinasa
met	tirosín kinasa/ factor de crecimiento hepático
mas	receptor de la angiotensina
<i>Transductores de señales:</i>	
abl	tirosín kinasa
fes	tirosín kinasa
fgr	tirosín kinasa
lck	tirosín kinasa
src	tirosín kinasa
yes	tirosín kinasa
raf	serina/treonina kinasa
mos	serina/treonina kinasa
k-ras	GTP/GDP
n-ras	GTP/GDP
<i>Activadores de la transcripción:</i>	
erbA	ADN unión/T3 receptor
ets	ADN unión
fos	ADN unión/AP1 complejo con jun
jun	ADN unión/AP1 complejo con fos
myc	ADN unión
rel	ADN unión
ski	ADN unión

TABLA II

FUNCIONES GENERALES DE LOS GENES SUPRESORES TUMORALES

1. *Inhibidores del ciclo celular:* Rb, p53, P16/INK4a, P15/INK4b
2. *Reparadores del ADN:* hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, XP, WRN, BLM, FAC, FAA, FAD, MGMT, BRCA1, BRCA2
3. *Sensores de lesiones en el ADN:* ATM, p53, BRCA1, BRCA2
4. *Adhesión celular y citoesqueleto:* E-cadherina, α -catenina, APC, NF-2
5. *Inductores de apoptosis:* p53, Bax, p73
6. *Protectores frente a carcinógenos:* CYP450s, GSTs, NATs, COMT, MTHFR
7. *Otras funciones:* VHL, WT-1, PTEN, LKB1, patched, NF-1, MEN-1, DPC-4, DCC, TGF β III-R

el análisis de perfiles de expresión de genes. Además, el ADN no tumoral, extraído de los linfocitos, supone la fuente para el estudio de polimorfismos genéticos y de alteraciones en el ADN de la línea germinal. El ADN y el ARN tumorales pueden extraerse del tejido neoplásico. También podemos extraer ADN tumoral del suero o plasma de los pacientes oncológicos.

ANÁLISIS DEL ADN CIRCULANTE

Diversos estudios han demostrado que las alteraciones descritas en el ADN tumoral se encuentran también en el ADN circulante del mismo paciente. Mutaciones en genes como K-ras y p53, LOH e hipermetilación de múltiples genes pueden encontrarse en el suero de la mayoría de los pacientes con cáncer. Las alteraciones genéticas en este ADN libre provienen del propio tumor. La alteración de microsatélites ha sido descrita en ADN plasmático (2) en el 43% de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) en estadio I y en el 45% de tumores con diámetro inferior a los 2 cm. En el 61% de los casos, existía además una correlación entre los cambios en el tumor y en el ADN plasmático. Ninguno de los controles sanos presentaba dichas alteraciones genéticas. Estos resultados ponen de manifiesto que, a pesar de una resección quirúrgica completa, estas alteraciones presentes en el ADN plasmático deben tener su origen en las micrometástasis circulantes.

Adicionalmente, la propia concentración de ADN libre circulante ha mostrado tener valor como marcador de respuesta y/o de recaída. En una serie de pacientes con cáncer de pulmón reseado, los niveles de ADN libre circulante mostraron un valor medio de concentración de 318 ng/ml de suero, comparado con 18 ng/ml del grupo control. Además, los valores de concentración durante el seguimiento de los enfermos libres de enfermedad, eran estadísticamente inferiores (34 ng/ml) comparados con los del momento de la operación, mientras que los pacientes con recaída mantenían valores elevados (3). Los estudios de León y cols. (4) demostraron que los valores medios de concentración de ADN libre circulante en pacientes con tumores metastásicos de diverso origen eran superiores en relación a los valores en pacientes con cáncer en estadio no metastásico, y esta diferencia era estadísticamente significativa. El mismo estudio mostró que los valores disminuían después del tratamiento radioterápico en un 66-90% de los pacientes con cáncer de pulmón, ovario, linfoma, útero y cérvix, mientras que en pacientes con cáncer de colon, recto, mama y gliomas, los niveles únicamente disminuían en un 16-33% de los casos. Además, la reducción en la concentración del ADN en suero se correlacionaba con una respuesta al tratamiento.

LESIONES PRENEOPLÁSICAS

El tabaco es el agente carcinogénico más frecuentemente asociado con el cáncer de pulmón de cualquiera de los grupos histológicos, pero está más relacionado con el carcinoma epidermoide y con el de célula peque-

ña. Existe una relación directa entre el riesgo de padecer cáncer de pulmón y el número de cigarrillos fumados, los años de hábito tabáquico y el grado de inhalación.

Se han identificado más de 3.000 sustancias químicas en el humo del tabaco, siendo los principales carcinógenos las nitrosaminas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP). Estos compuestos pueden adquirir actividad mutagénica sólo después de la activación por enzimas específicas presentes en muchos tejidos, incluyendo el tejido pulmonar. Estos carcinógenos activados forman enlaces covalentes con macromoléculas celulares, fundamentalmente ADN, originando alteraciones en el material genético. Los HAP son metabolizados a través de CYP1A1, CYP1B1 y CYP3A4, y posteriormente conjugados para su excreción por glutatión-S-transferasas, sulfuronil transferasas y glucuronil transferasas. Las nitrosaminas son activadas por el sistema del citocromo P450 en el pulmón, en la mucosa bucal y en otros tejidos. Las variantes genéticas o polimorfismos en estos genes implicados predice la susceptibilidad en la formación de aductos con el ADN, que, a su vez, se asocia con el riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio prospectivo asociaba los altos niveles de aductos ADN-carcinógeno en células de sangre periférica con un mayor riesgo de desarrollo posterior de cáncer de pulmón (5).

Aproximadamente el 85% de los casos de cáncer de pulmón se relaciona con el consumo de tabaco, y el resto a una combinación de factores ambientales y genéticos. Los individuos serían portadores de diferencias genéticas en la actividad del metabolismo de los carcinógenos, lo que daría lugar a variaciones inter-individuales en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Otros carcinógenos que incrementan el riesgo de padecer un cáncer de pulmón, incluyen el asbesto, radón, HAP, éter de clorometilo, cromo, níquel, arsénico, etc.

En el año 1957 se estableció la relación entre los cambios en el epitelio bronquial con el consumo de tabaco y con la incidencia de carcinoma *in situ* (CIS) y de metaplasia escamosa en el epitelio bronquial de los individuos fumadores. La carcinogénesis causada por el tabaco produce lesiones de células atípicas con presencia de cilios y un engrosamiento de 5 o más capas celulares denominado carcinoma *in situ* (6).

Según la clasificación de la *World Health Organization* (WHO) las lesiones pre-malignas se clasifican histológicamente según el esquema diagnóstico: a) normal; b) hiperplasia de células de reserva; c) metaplasia escamosa; f) displasia de bajo grado (displasia leve); e) displasia de alto grado (moderada o intensa); 6) CIS; y g) carcinoma invasivo (definido por el tipo celular). También se ha descubierto una nueva entidad que se denomina displasia epidermoide angiogénica.

En biopsias del epitelio bronquial se ha detectado la presencia de metaplasia escamosa en 2/3 de los individuos fumadores, en una proporción directa con el consumo de tabaco (7). La presencia de hiperplasia y metaplasia se consideran cambios reactivos del epitelio bronquial que revierten a la normalidad al suprimir el consumo de tabaco. Por el contrario, la displasia moderada-severa y el CIS son lesiones preneoplásicas que raramente revierten a la normalidad a pesar de suprimir el consumo de tabaco. Estas

lesiones frecuentemente suelen ser precursoras del carcinoma escamoso de pulmón. Se ha observado una elevada incidencia de displasia, CIS y carcinoma invasivo en individuos fumadores y con antecedentes de exposición laboral al uranio (8). La displasia epidermoide angiogénica es una lesión única formada por vasos capilares que se yuxtaponen y que se proyectan en el epitelio bronquial displásico o metaplásico. El análisis genético del epitelio superficial de estas lesiones ha demostrado la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 3p en más del 50% de los casos. Las regiones más frecuentemente afectadas son la 3p14.2 y la 3p21.3, que contienen las localizaciones cromosómicas más frágiles del genoma humano FRA3b, así como el gen del *fragile histidine triad* (FHIT) en la primera región, mientras que en la segunda región se localiza el gen *semaIV*. Estas lesiones de displasia epidermoide angiogénica indican la vascularización anormal de la mucosa bronquial con un aumento de la densidad microvascular y una morfología aberrante del lecho capilar bronquial.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Los carcinógenos presentes en el tabaco producen un efecto de cancerización difusa con progresivos cambios histológicos y genéticos en el epitelio. Estas alteraciones genéticas están presentes incluso muchos años después de dejar de fumar.

En el cáncer de pulmón pueden encontrarse diversas alteraciones cromosómicas, tanto numéricas (aneuploidía) como estructurales (deleciones, traslocaciones, mutaciones, ganancias cromosómicas). La inestabilidad cromosómica, conocida como *allelic imbalance*, es un proceso frecuente en los diferentes tumores, que puede contribuir a la carcinogénesis y a la progresión tumoral de dos formas: por predisponer a las LOH y las consecuentes manifestaciones fenotípicas de inactivación de TSGs, y por favorecer la polisomías cromosómicas que contienen oncogenes o genes promotores del crecimiento. En un estudio de las alteraciones cromosómicas en adenocarcinomas de pulmón en fumadores y no fumadores, se ha analizado la pérdida o ganancia de alelos (*allelic imbalance*) mediante la identificación de 54 marcadores de microsatélites localizados en 28 brazos cromosómicos diferentes. Tal como se observa en la figura 1 estas alteraciones son más frecuentes en fumadores que en no fumadores, y varían en función de la exposición al tabaco (9). Entre estas alteraciones se incluyen, de forma predominante, la activación de proto-oncogenes y especialmente la inactivación de genes supresores tumorales mediante LOH, mutaciones o por hipermetilación en la región promotora del gen.

Las lesiones premalignas contienen alteraciones genéticas idénticas a las detectadas en los carcinomas de pulmón. Entre estas alteraciones se encuentran pérdidas alélicas en diversos cromosomas (3p, 9p, 8p y 17p), mutaciones del oncogén K-ras, sobreexpresión de los genes *myc*, ciclina D1 y *bcl-2*, y mutaciones del p53. Estas alteraciones se detectan, con una frecuencia variable, en las diferentes fases de la carcinogénesis del cáncer de pulmón.

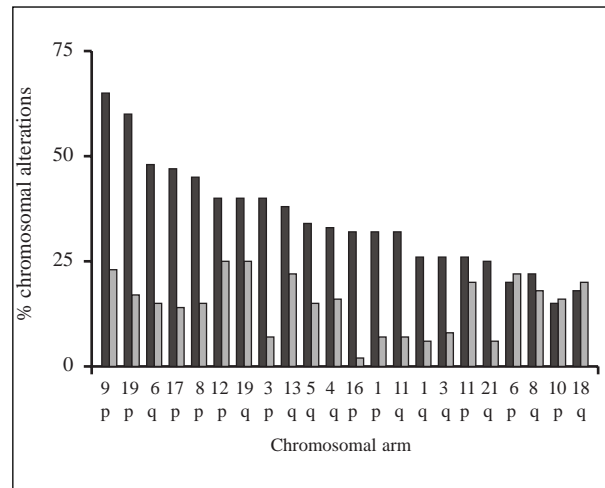


Fig. 1. Allelic imbalance en el cáncer de pulmón.

En un estudio que analizó la presencia de pérdidas de heterocigosidad en muestras de biopsias de pacientes fumadores y no fumadores, aproximadamente la mitad de las muestras de tejido histológicamente normal procedente de fumadores presentaba LOH en una o más regiones cromosómicas, siendo 3p y 9p las más frecuentes (10).

Diversos estudios han demostrado que los carcinógenos del tabaco actúan sobre determinadas "dianas" genéticas en variadas regiones cromosómicas. La acción de los carcinógenos sobre dichas dianas determina las alteraciones genéticas observadas en las fases precoces de la carcinogénesis del cáncer de pulmón. Entre estas alteraciones destacan las pérdidas alélicas en el cromosoma 3p, especialmente en la región 3p14, donde se localiza el gen FHIT, y en la región 3p21, donde reside el gen RASSF1 o gen efector de Ras. Cerca del 100% de los casos de cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) y entre el 50 y el 75% del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) presentan LOH en el brazo corto del cromosoma 3. Las deleciones (LOH) del gen FHIT son mucho más frecuentes en individuos fumadores que en no fumadores (80 vs 22%) (11) y su frecuencia se ha correlacionado directamente con el consumo de tabaco (mayor incidencia en individuos fumadores durante más de 50 años) y con la formación de aductos de ADN con los HAP (12). Las pérdidas alélicas en el cromosoma 3p21 son también frecuentes en pacientes con cáncer de pulmón y se han asociado con la formación de aductos del ADN con los HAP y con el inicio del consumo de tabaco en edades tempranas (13).

Las pérdidas alélicas en los cromosomas 9p21 (locus del gen p16) y 17p13 (locus del gen p53) se han detectado en el epitelio bronquial del 57% y del 17% respectivamente, de individuos fumadores sin evidencia de cáncer (14).

El locus *INK4a* en el cromosoma 9p21 contiene los genes p16 y p14. El producto del gen p16 es un inhibidor de Cdk4 que fosforila los residuos de serina/treonina de la proteína del retinoblastoma (Rb). La proteína p16 se une a las proteínas Cdk4 y Cdk6 y, por tanto, controla la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. En resumen, la proteína p16 tiene una función

básica en mantener la proteína Rb en un estado no fosforilado, inhibiendo la progresión del ciclo celular. La inactivación del gen p16 en el CPCNP ocurre mediante deleciones homocigotas, hipermetilación y, más raramente, mediante mutaciones (15).

El gen Rb, localizado en el cromosoma 13p14 está frecuentemente inactivado en el cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP), mientras que es infrecuente en el CPCNP.

La hipermetilación de la zona promotora de los genes es un mecanismo importante de inactivación de los TSGs (Fig. 2). La metilación del ADN en las células eucariotas sucede como una modificación covalente en los residuos de citosina que componen los dinucleótidos CpG en la región promotora de los genes. La metilación de los islotes CpG en las zonas específicas de las regiones promotoras se relaciona con la silenciación de la transcripción mediante alteraciones de la estructura de cromatina que, directamente, evitan la unión de factores de transcripción. En el CPCNP la hipermetilación es un mecanismo importante en la inactivación de determinados TSGs, al igual que las pérdidas alélicas y las mutaciones puntuales. En esta línea se ha detectado hipermetilación del gen FHIT en un 40% de pacientes con CPCNP y en un 17% de individuos fumadores sin evidencia de cáncer, demostrando que la inactivación del gen FHIT, mediante LOH y/o hipermetilación, es una alteración genética que acontece de forma precoz en la carcinogénesis del cáncer de pulmón (16).

El gen RASSF1A (*Ras association domain family 1 A gene*), localizado en la región cromosómica 3p21, es un TSG implicado en el desarrollo y progresión de la mayoría de los tumores, incluyendo el cáncer de pulmón, donde es probable que juegue un importante papel como *gatekeeper* en los eventos iniciales que conducen a las lesiones premalignas y posteriormente al cáncer invasivo (17). RASSF1A puede inducir la interrupción del ciclo celular por inhibición de la ciclina D1 a través de su interacción con la proteína Rb, con lo cual se impide el paso de la fase G1 a la fase S (18). RASSF1A se ha demostrado también metilado en un 40% de carcinomas de pulmón (19).

El gen p16 se ha encontrado metilado en un 37% de CPCNP y se ha asociado con un mayor potencial metastásico de estos tumores (20). Recientemente se ha observado que el gen p16 se encuentra metilado con mayor

frecuencia en el carcinoma escamoso (41%) que en el adenocarcinoma (22%), y esta metilación del gen p16 se correlaciona de forma significativa con el número de paquetes/año consumidos. En pacientes con adenocarcinoma estadio I la metilación del gen p16 es un factor de mal pronóstico después de la cirugía. En este estudio el análisis multivariable demostró que la metilación del gen p16 es un factor de mal pronóstico, junto con la presencia de mutaciones del oncogén K-ras en el codón 12 (21).

Kersting y cols. (22) analizaron, en muestras de esputo y en lavados bronquiales de 51 pacientes con cáncer de pulmón y de 25 fumadores crónicos, la frecuencia de hipermetilación del gen p16, mutaciones de p53 y mutaciones de K-ras. En este estudio, se detectó alguna de las 3 alteraciones genéticas analizadas en 35 (69%) pacientes con cáncer de pulmón y en 8 (32%) individuos fumadores sin evidencia de cáncer. La hipermetilación del gen p16 fue la alteración genética más frecuentemente detectada tanto en pacientes con cáncer como en los individuos fumadores (51% y 28% de casos, respectivamente), mientras que mutaciones de p53 aparecieron en el 14% y 12%, respectivamente. Por el contrario, las mutaciones de K-ras se encontraron únicamente en el 16% de pacientes neoplásicos y en ninguno de los individuos fumadores. Un hallazgo relevante fue el hecho de que 3 de los 8 individuos fumadores con alguna alteración genética desarrollaron un cáncer durante el seguimiento. Este estudio demuestra que la presencia de hipermetilación del p16 y de mutaciones en p53 en el esputo o en muestras bronquiales de individuos fumadores puede ser un marcador genético indicativo del riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón y, por tanto, su detección en individuos fumadores crónicos sería indicación de un seguimiento más estricto.

De la misma forma, nuestro grupo ha estudiado en paralelo el ADN en suero y en tejido tumoral procedentes de 50 pacientes con CPCNP en estadios quirúrgicos (23). En este estudio se analizaron cuatro marcadores genéticos: mutaciones en el gen K-ras (codón 12), y la metilación aberrante en los genes RASSF1A, TMS1 (*Target of Methylation-induced Silencing 1*) y DAPK (*Death Associated Protein Kinase*). Los resultados muestran que el 74,5% de los pacientes presentan alteración de al menos uno de los cuatro marcadores en el tejido tumoral, y el 76,5% al menos una alteración en el ADN sérico. La presencia de mutacio-

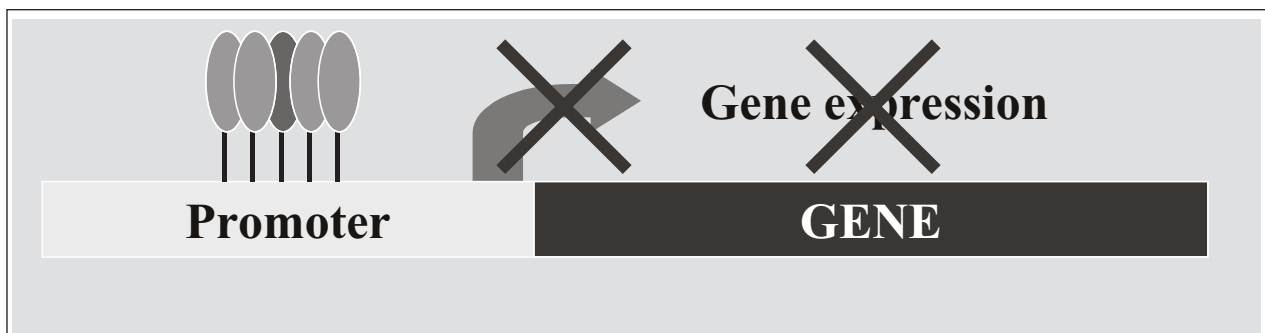


Fig. 2. Hipermetilación del promotor del gen. Los islotes CpG localizados en las regiones promotoras de los genes están normalmente no metilados, dando lugar a la transcripción genética. Cuando se produce la hipermetilación de estos islotes se produce la silenciamiento de la transcripción.

nes en el gen K-ras en el suero de los pacientes se correlacionó con una menor supervivencia ($p = 0.01$), y, sin embargo, no su presencia en el tejido tumoral (Fig. 3). La correlación entre las alteraciones genéticas en el suero y en el tejido tumoral fue del 82%, lo que demuestra que este ADN circulante es una herramienta excelente para el análisis de las alteraciones genéticas tumorales y muy útil para el seguimiento clínico de los pacientes.

APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

En la práctica clínica diaria es un hecho bien conocido que diferentes pacientes responden de manera distinta a un mismo tratamiento. En este sentido, la identificación en los últimos años de genes implicados en la génesis y el desarrollo tumoral ha conducido al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y, especialmente, al desarrollo de nuevas estrategias farmacogenómicas, que tienen como objetivo el análisis de marcadores genéticos relacionados con la actividad de los tratamientos oncológicos con quimioterapia y/o radioterapia en la búsqueda de un tratamiento personalizado o *customized therapy*.

MECANISMOS GENÉTICOS DE RESISTENCIA AL CISPLATINO

En la actualidad, el tratamiento del CPCNP continúa basándose en regímenes con cisplatino. Sin embargo, los diferentes esquemas formados por la combinación de cisplatino con nuevos agentes citostáticos como docetaxel, paclitaxel, gemcitabina o vinorelbina han demostrado una actividad similar, tal como se ha evidenciado en el reciente estudio aleatorizado llevado a cabo por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en el cual la

tasa de respuestas objetivas, la mediana de supervivencia y la supervivencia a 1 año obtenidas con 4 diferentes regímenes de quimioterapia basados en platino, fueron prácticamente idénticas (24). Por otra parte, en pacientes con CPCNP avanzado las combinaciones de quimioterapia sin cisplatino han obtenido una actividad similar a los regímenes con cisplatino (25). Estos estudios parecen demostrar que se ha alcanzado un “techo terapéutico” en el CPCNP avanzado, puesto que la mediana de supervivencia en estos pacientes se mantiene en 8-9 meses y la supervivencia a 1 año en el 30-35%. Por tanto, el estudio de los mecanismos de resistencia a fármacos, y especialmente al cisplatino, es uno de los aspectos fundamentales de los estudios de farmacogenómica, con el objetivo de establecer los esquemas de tratamiento más eficaces para cada paciente.

Capacidad de reparación del ADN

Los agentes platinados inducen lesiones sobre el ADN con un mecanismo similar al causado por los carcinógenos. La citotoxicidad del cisplatino es el resultado de la ruptura de las estructuras del ADN, fundamentalmente a través de la formación de enlaces covalentes entre la molécula platinada y los nucleótidos (fundamentalmente guanina y adenina) dentro de una misma hebra del ADN (*intrastrand crosslinks*) o en hebras distintas (*interstrand crosslinks*). Estos enlaces o aductos generan la distorsión de la doble hélice e inhiben las polimerasas, lo que comporta un bloqueo de la replicación y la transcripción, y conduce a la muerte celular.

La capacidad de reparación del ADN juega un papel esencial en la susceptibilidad a desarrollar cáncer de pulmón y también como mecanismo de resistencia al cisplatino. La disminución en la capacidad de repara-

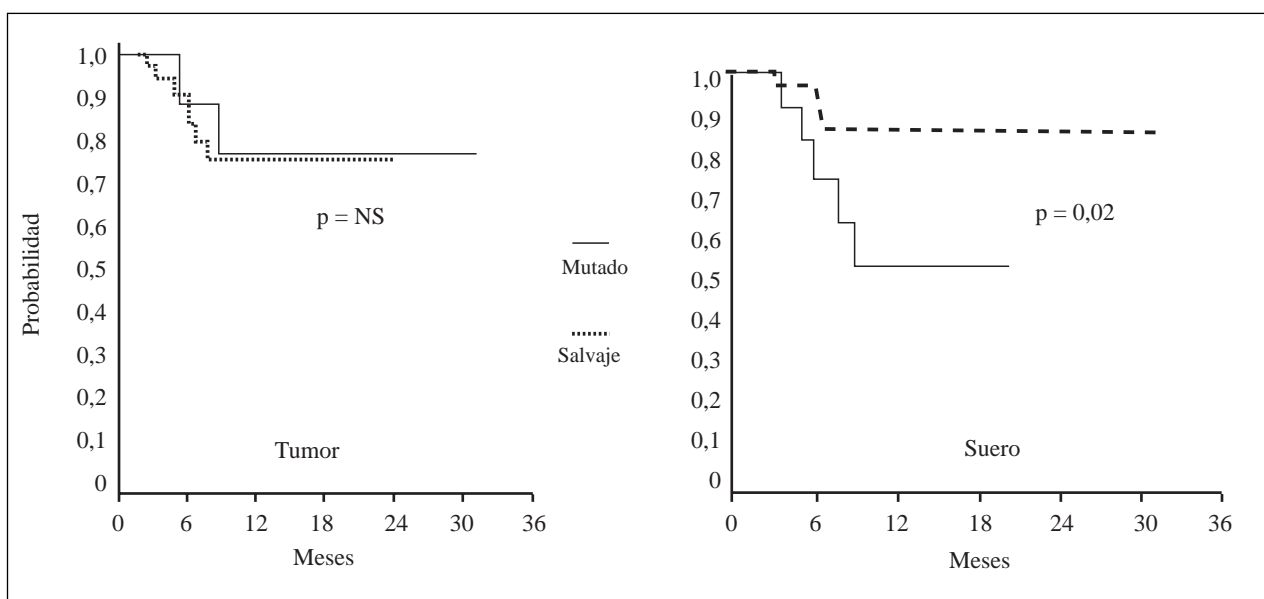


Fig. 3. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios quirúrgicos en función de la presencia de mutaciones en el codon 12 del gen K-ras en el ADN tumoral o sérico.

ción del ADN se ha asociado con un riesgo 5.7 veces superior de desarrollar un cáncer de pulmón en comparación con los individuos con una capacidad de reparación normal (26). Bosken y cols. (27), en los pacientes con CPCNP tratados con regímenes basados en cisplatino y con una capacidad reparadora del ADN elevada (capacidad de reparación del ADN >9,2%), observaron un riesgo de muerte dos veces superior respecto a los pacientes con menor capacidad de reparación (capacidad de reparación del ADN < 5,8%), con una mediana de supervivencia de 8,9 y 15,8 meses, respectivamente ($p=0.04$). Por el contrario en los 36 pacientes tratados exclusivamente con resección quirúrgica se objetivó un aumento de la supervivencia asociado a una mayor capacidad de reparación del ADN.

Genes implicados en las vías de reparación del ADN

La vía de reparación del ADN denominada NER (*Nucleotide Excision Repair*) es uno de los principales mecanismos genéticos implicados en la reparación de las lesiones en el ADN causadas por los aductos del cisplatino y también por los carcinógenos presentes en el tabaco. En esta vía participan más de 30 proteínas implicadas en el proceso de reconocimiento de la lesión en el ADN, remodelamiento de la cromatina, incisión y excisión del oligonucleótido que contiene el daño genético, síntesis de ADN del fragmento correspondiente y, finalmente, unión de la cadena de ADN.

El gen ERCC1 (*Excision Repair Cross-Complementing 1*) desempeña un papel relevante en el proceso de reparación del ADN a través de la vía NER. La sobreexpresión de este gen se ha correlacionado con la resistencia a cisplatino en pacientes con cáncer de esófago, estómago y ovario, e incluso en pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-fluorouracilo/oxaliplatino (28).

En un estudio llevado a cabo en 56 pacientes con CPCNP en estadio avanzado tratados con gemcitabina y cisplatino (29), los pacientes con niveles elevados de expresión del gen ERCC1 presentaban una supervivencia mediana de 5 meses, mientras que en los pacientes con niveles bajos de ERCC1, la supervivencia fue de 15 meses (Fig. 4). En el análisis multivariable, la expresión de ERCC1 demostró un valor pronóstico independiente, con una significación estadística comparable al *performance status* y a la pérdida de peso.

Con el objetivo de establecer la capacidad del gen ERCC1 para predecir la respuesta a esquemas con cisplatino, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón está llevando a cabo un estudio aleatorizado en el que los pacientes con CPCNP avanzado son tratados en función de los niveles de expresión del gen ERCC1 analizados en muestras de tejido tumoral. En el brazo control los pacientes reciben tratamiento con docetaxel/cisplatino, mientras que en el brazo experimental los pacientes con niveles bajos de ERCC1 reciben el mismo esquema quimioterápico, y los pacientes con niveles elevados son tratados con una combinación sin platino, docetaxel/gemcitabina.

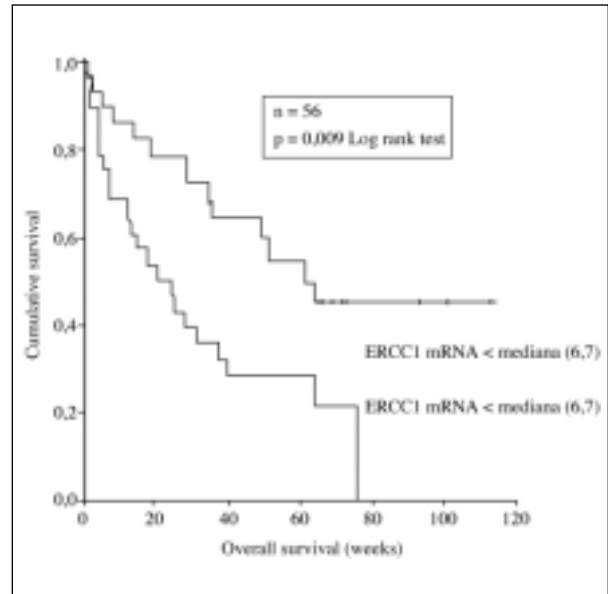


Fig. 4. Supervivencia de pacientes con CPCNP avanzado tratados con cisplatino/gemcitabina en función de la expresión del gen ERCC1 en tejido tumoral.

Polimorfismos en genes de las vías de reparación del ADN

Generalmente, el gen que codifica una proteína presenta formas diferentes en individuos normales. Un polimorfismo genético se define como todo aquel carácter mendeliano que existe en una población en forma de al menos dos fenotipos y de frecuencia superior al 1%. Muchos de los polimorfismos consisten en la variación de un único nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism o SNP*), mientras que otros suponen la pérdida o la presencia de largas secuencias de ADN, como es el caso de los genes de las glutatión-S-acetil transferasas M y T, en las que el polimorfismo comporta la presencia o ausencia de la práctica totalidad del gen.

La vía NER es uno de los principales mecanismos protectores frente al efecto carcinogénico de la irradiación solar UV. En individuos con un defecto congénito en la vía NER se ha descrito una enfermedad hereditaria autosómica recesiva denominada *xeroderma pigmentosum* (XP) que se caracteriza por presentar una gran hipersensibilidad a la luz solar, alteraciones en la pigmentación y una elevada incidencia de cáncer de piel. En el XP se han definido un mínimo de siete genes (XPA a XPG).

En el gen XPD (*Xeroderma Pigmentosum group D*) se han descrito dos polimorfismos, Asp312Asn y Lys751Gln, localizados en los exones 10 y 23, respectivamente. Estos polimorfismos pueden analizarse en el ADN obtenido en los linfocitos de la sangre periférica, lo cual comporta una ventaja adicional respecto a los estudios de expresión génica que requieren tejido tumoral, del cual en muchas ocasiones no se dispone de cantidad suficiente para llevar a cabo dichos análisis.

Se ha demostrado que estos polimorfismos pueden conferir una mayor o menor capacidad de reparación

del ADN. Aproximadamente el 50% de los individuos presentan el genotipo Lys751Lys y Asp312Asp. Estos pacientes tienen una buena capacidad de reparación del ADN y, por tanto, probablemente serán resistentes al cisplatino. Por el contrario, los genotipos Lys751Gln, Gln751Gln, Asp312Asn o Asn312Asn se han correlacionado con una capacidad de reparación del ADN reducida, confiriendo una mayor predisposición a desarrollar cáncer en los individuos que los presentan (30).

En un estudio reciente se han analizado los polimorfismos en XPD en 1.092 pacientes con cáncer de pulmón y en 1.240 controles sanos y su relación con el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en función del hábito tabáquico. Comparando los individuos Asn312Asn y Gln751Gln con los individuos Asp312Asp y Lys751Lys, se observó un riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón del 2,56 para individuos no fumadores, en comparación con un riesgo de 0,69 en fumadores que consumen más de 80 paquetes/año. Esta influencia era además más evidente para el polimorfismo en el codón 312 que en el 751 (31). Es decir, comparadas con los genotipos salvajes (Lys751Lys y Asp312Asp), las variantes polimórficas suponen un factor de riesgo en no fumadores y un factor protector en los fumadores.

Los datos preliminares de un estudio de los polimorfismos en XPD y su correlación con la respuesta y la supervivencia en pacientes con CPCNP avanzado tratados con gemcitabina/cisplatino, apuntan a una mejor respuesta y supervivencia para aquellos pacientes portadores del alelo 751Gln o 312Asp en comparación con los homocigotos salvajes (Lys751Lys o Asn312Asn). Teóricamente, la mejor respuesta se espera que vaya asociada a una menor capacidad de reparación de los aductos generados por el cisplatino en aquellos pacientes portadores de alelos raros (Gln o Asn) (32).

Otro gen fundamental es el XRCC1 (*X-rayRepair Cross-Complementing1*), que participa en la vía de reparación denominada BER (*Base Excisión Repair*). La presencia de un polimorfismo en el codón Arg399Gln del gen se ha relacionado también con una menor capacidad de reparación y con una incidencia aumentada de distintos tumores, como pulmón, cabeza y cuello, vejiga y estómago, entre otros (33).

Análisis de los aductos del cisplatino

El análisis de los aductos de cisplatino en diversos tejidos puede ser útil para la eficacia de este fármaco. Estos aductos han sido detectados en médula ósea, cerebro, hígado o nervios periféricos, incluso meses después del tratamiento con cisplatino (34). En un estudio en pacientes con CPCNP tratados con cisplatino y radioterapia concomitante, los niveles en los aductos de cisplatino, detectados mediante técnicas de inmunohistoquímica en muestras obtenidas del frotis de la mucosa bucal, se correlacionaron significativamente con el pronóstico. En los pacientes con niveles bajos de aductos de ADN (<1,16) la supervivencia mediana fue de 5,2 meses mientras que en los pacientes con niveles elevados (> 1,16) la supervivencia mediana fue de 30,2 meses ($p < 0,0001$) (35).

Aplicaciones clínicas

La administración de tratamiento quimioterápico de forma empírica en el CPCNP ha mostrado una eficacia modesta. Este hecho es especialmente evidente en los estudios de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante llevados a cabo en los estadios iniciales del CPCNP. En un estudio realizado en pacientes con estadio II/IIIa tratados con quimioterapia y radioterapia adyuvante, la mediana de supervivencia fue de 38 meses, y de 39 meses en los pacientes tratados sólo con radioterapia postoperatoria (36). En esta misma línea, el estudio italiano ALPI no ha demostrado que la quimioterapia adyuvante mejore la supervivencia respecto al tratamiento quirúrgico (37).

Diversas evidencias indican que el análisis de la capacidad reparadora del ADN, mediante el estudio de la expresión de ERCC1 o por la determinación de los polimorfismos en el gen XPD, puede ayudar a seleccionar qué pacientes se beneficiarán del tratamiento con quimioterapia. Por ejemplo, en pacientes con CPCNP tratados quirúrgicamente, la sobre-expresión de ERCC1, detectada en el 50% de pacientes, se ha correlacionado con un mejor pronóstico respecto a los pacientes con niveles bajos de ERCC1 (38). Por tanto, los pacientes con capacidad de reparación del ADN elevada se beneficiarán del tratamiento quirúrgico exclusivo; mientras que en los pacientes con baja capacidad de reparación tendrían un peor pronóstico con cirugía sola y, dada su mayor sensibilidad a los tratamientos con cisplatino como consecuencia de una menor capacidad de reparación del ADN, serían tributarios a tratamientos con quimioterapia complementaria.

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE OTROS GENES

En la actualidad, son numerosos los estudios que demuestran la desregulación (aumento o disminución de la expresión) de genes en los distintos tumores, y cómo esta alteración puede comportar una mayor o menor respuesta a distintos agentes quimioterápicos. Por ejemplo, la sobre-expresión del gen timidilato sintasa (TS) se ha correlacionado con una peor respuesta al 5-fluorouracilo (5-Fu) o a otros agentes que también inhiben a este gen (raltitrexed, alimta, capecitabina). En el estudio de Lenz y cols. (39) en 57 pacientes con cáncer gástrico tratados con cisplatino/5-FU/leucovorín se objetivó que los niveles de ARNm de TS en el tejido tumoral de los pacientes que respondieron al tratamiento quimioterápico era de $2,3 \times 10^{-3}$, mientras que en los pacientes que no respondieron, los niveles eran de $6,8 \times 10^{-3}$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Otros genes también han demostrado su utilidad como factores de resistencia a distintos agentes citotáticos. La sobre-expresión de ribonucleótido reductasa (RR), se ha correlacionado con la resistencia a gemcitabina en líneas celulares KB de carcinoma escamoso de orofaringe. En la misma línea, la altera-

ción en la expresión de la β -tubulina de clase III en diversas líneas de células tumorales se ha correlacionado con la resistencia a paclitaxel. Por otro lado, la expresión aumentada de stathmin promueve la despolimerización de los microtúbulos, mediante la interacción con la tubulina, aumentando la sensibilidad a los alcaloides de la vinca. En un estudio aleatorizado italiano en pacientes con CPCNP avanzado se ha comparado la eficacia de vinorelbina/cisplatino, gemcitabina/cisplatino y paclitaxel/carboplatino, sin evidenciar diferencias significativas en la eficacia (40). En un subgrupo de pacientes incluidos en cada uno de los tres esquemas de tratamiento se ha analizado la expresión de RRM1, β -tubulina clase III, stathmin y COX-2 en ARNm obtenido de muestras de tejido tumoral. En los pacientes tratados con vinorelbina/cisplatino, la expresión aumentada de β -tubulina clase III y de stathmin se correlacionó con una disminución significativa en el tiempo hasta la progresión, mientras que en pacientes tratados con paclitaxel/carboplatino la disminución en la expresión de β -tubulina clase III se asoció con una mejor respuesta. La sobreexpresión de RRM1 se asoció con un peor pronóstico en pacientes tratados con cisplatino/gemcitabina. Estos resultados indican que el análisis en la expresión de RRM1, β -tubulina clase III y stathmin puede ayudar a predecir el esquema de quimioterapia que puede resultar más eficaz en pacientes con CPCNP avanzado (41).

PAPEL DE LOS POLIMORFISMOS EN LOS ESTUDIOS DE FARMACOGENÓMICA

Uno de los polimorfismos más importantes es el que se localiza en la zona promotora del gen TS. Este polimorfismo consiste en la presencia de dos o tres repeticiones de una secuencia de 28 pares de bases. Se ha demostrado, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, que los alelos con 3 repeticiones tienen una expresión aumentada de los niveles de TS, es decir, influye positivamente sobre la transcripción génica en comparación con los alelos de dos repeticiones (42). Puesto que la sobre-expresión de TS a nivel de ARN se ha correlacionado con una menor respuesta al 5-Fu, se puede hipotetizar que los pacientes homocigotos 2/2 tendrán una mejor respuesta debido a los niveles más bajos de TS, mientras que los individuos 3/3 tendrán una peor respuesta por tener valores más aumentados de expresión de TS. En el estudio de Pullarkat y cols. (43) en pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-Fu, el 57% de los pacientes homocigotos 2/2 respondieron al tratamiento quimioterápico en comparación al 14% de respuestas en los heterocigotos 2/3 y el 8% en los homocigotos para el alelo de tres repeticiones ($p < 0.02$). Por tanto, la simple determinación de este polimorfismo puede predecir la respuesta a los inhibidores de TS, incluido también algunos nuevos fármacos, como pemetrexed.

Otros polimorfismos que pueden ser de gran interés son los relacionados con el gen UGT1A1 (uridín-difosfo-glucuronosil-transferasa), responsable de la

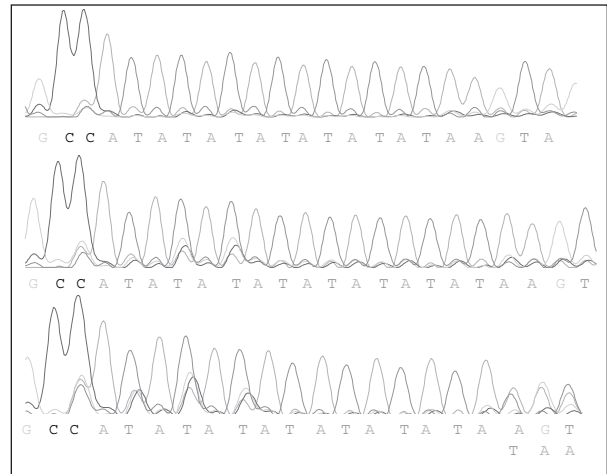


Fig. 5. Análisis del polimorfismo del gen UGT1A1.

inactivación mediante una reacción de glucuronidación del SN-38, la forma activa del CPT11 (irinotecán). Se ha demostrado que este gen contiene un polimorfismo en la zona promotora consistente en la presencia de 6 ó 7 repeticiones de los nucleótidos TA en la caja TATA del promotor (A(TA) n TAA, siendo $n = 6$ ó 7 en la población caucásica) (Fig. 5). El número de estas repeticiones se correlaciona de forma inversa con la transcripción del gen. Los individuos con 7 repeticiones tienen una menor expresión de UGT1A1 respecto a los individuos homocigotos 6/6, lo cual determina una menor metabolización de SN-38 y un aumento en la concentración de la forma activa de SN-38 (44). Por tanto, parece lógico suponer que en los pacientes con 7 repeticiones en el gen UGT1A1 el aumento en la concentración de SN-38 determinará un incremento en la toxicidad pero también en la eficacia del CPT-11. En el estudio de Ando y cols. (45), el análisis del polimorfismo del UGT1A1 en 118 pacientes, mayoritariamente con cáncer de pulmón, tratados con regímenes basados en CPT-11, se observa que los pacientes con los genotipos 6/7 y 7/7 presentan un riesgo 7 veces superior de desarrollar diarrea y/o neutropenia severa respecto a los pacientes 6/6. En nuestra experiencia, en pacientes con CPCNP avanzado tratados con un esquema de 2ª línea con CPT-11/docetaxel semanal, aquellos pacientes portadores de al menos un alelo con 7 repeticiones, consiguieron una mayor tasa de respuestas y supervivencia, aunque sin alcanzar la significación estadística. Sin embargo, no se observaron diferencias en la toxicidad en función del polimorfismo, posiblemente por el efecto del docetaxel (46).

CONCLUSIONES

El mejor conocimiento de las alteraciones implicadas en la génesis del cáncer de pulmón y los avances en las técnicas de biología molecular pueden conducirnos a una nueva etapa que permita el desarrollo de estrategias

de prevención basadas en el análisis de marcadores biológicos, así como el diagnóstico y tratamiento precoces, aumentando la tasa de curaciones. Por otro lado, los avances en los estudios farmacogenéticos nos pueden permitir administrar, según el perfil genético de los pacientes, el tratamiento más eficaz para obtener los resultados óptimos.

CORRESPONDENCIA:

R. Rosell
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Germans Trias i Pujol
 Ctra. Canyet, s/n.
 08916 Badalona (Barcelona)
 Telf.: 34-93 497 89 25 - Fax: 34-93 497 89 50
 e-mail: rrosell@nc.hugtip.scs.es

BIBLIOGRAFÍA

- Kinzler KW, Vogelstein, B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 761-3.
- Sozzi G, Musso K, Ratcliffe, et al. Detection of microsatellite alterations in plasma DNA of non-small cell lung cancer patients: A prospect for early diagnosis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2689-92.
- Sozzi G, Conte D, Mariani L, et al. Análisis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61: 4675-8.
- León SA, Shapiro B, Sklaroff and Yaros MJ. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977; 37: 646-50.
- Tang D, Phillips DH, Stampfer M, et al. Association between Carcinogen-DNA adducts in white blood cells and lung cancer risk in the physicians health study. *Cancer Res* 2001; 61: 6708-12.
- Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, et al. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. *N Engl J Med* 1961; 265: 253-67.
- Peters EJ, Morice R, Benner SE, et al. Squamous metaplasia of the bronchial mucosa and its relationship to smoking. *Chest* 1993; 103: 1429-32.
- Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, et al. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer* 1974; 33: 256-70.
- Sánchez Céspedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al. Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2001; 61: 1309-13.
- Wistuba I, Lam S, Behrens C, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1366-73.
- Sozzi G, Sard L, De Gregorio L, et al. Association between cigarette smoking and FHIT gene alterations in lung cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 2121-3.
- Nelson HH, Wiencke JK, Gunn L, et al. Chromosome 3p14 alterations in lung cancer: evidence that FHIT exon deletion is a target of tobacco carcinogens and asbestos. *Cancer Res* 1998; 58: 1804-7.
- Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, et al. Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 612-5.
- Mao L, Lee JS, Kurie JM, et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 857-62.
- Kaye FJ. Rb and cyclin dependent kinase pathways: defining a distinction between Rb and p16 loss in lung cancer. *Oncogene* 2002; 21: 6908-14.
- Zöchbauer-Müller S, Fong KM, Maitra A, et al. 5' CpG island methylation of the FHIT gene is correlated with loss of gene expression in lung and breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3581-5.
- Zabarovsky ER, Lerman MI and Minna JD. Tumor suppressor genes on chromosome 3p involved in the pathogenesis of lung and other cancers. *Oncogene* 2002; 21: 6915-35.
- Shivakumar L, Minna JD, Sakamaki T, et al. The RASSF1A tumor suppressor blocks cell cycle progression and inhibits cyclin D1 accumulation. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 4309-18.
- Dammann R, Li C, Yoon JH, et al. Epigenetic inactivation of a Ras association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3. *Nat Genet* 2000; 25: 315-9.
- Seike M, Gemma A, Hosoya Y, et al. Increase in the frequency of p16(INK4) gene inactivation by hypermethylation in lung cancer during the process of metastasis and its relation to the status of p53. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4307-13.
- Kim DH, Nekson HH, Wiencke JK, et al. P16 (INK4a) and histology-specific methylation of CpG islands by exposure to tobacco smoke in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3419-24.
- Kersting M, Friedl C, Kraus A, et al. Differential frequencies of p16 (INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3221-9.
- Ramirez JL, Sarries C, López de Castro P, et al. Methylation patterns and K-ras mutations in tumor and paired serum of resected non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2003 (aceptado para publicación).
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
- Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001; 357: 1478-84.
- Wei Q, Cheng L, Hong WK, et al. Reduced DNA repair capacity in lung cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4103-7.
- Bosken CH, Wei Q, Amos CI, et al. An analysis of DNA repair as a determinant of survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1091-9.
- Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4298-304.
- Lord RVN, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-91.
- Spitz MR, Wu X, Wang Y, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61: 1354-7.
- Zhou W, Liu G, Miller DP, et al. Gene-environment interaction for the ERCC2 polymorphisms and cumulative cigarette smoking exposure in lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 1377-81.
- Taron M, Alberola V, Sanchez JJ, et al. Transcription-coupled repair (TCR) XPD and RRM1 gene polymorphisms predict gemcitabine (gem)/cisplatin(cis) outcome in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.

33. Matullo G, Palli D, Peluso M, et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and 32P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1437-45.
34. Poirier MC, Reed E, Litterst CL, et al. Persistence of platinum-amine-DNA adducts in gonads and kidneys of rats and multiple tissues from cancer patients. *Cancer Res* 1992; 52: 149-53.
35. Van de Vaart PJM, Belderbos J, de Jong D, et al. DNA-adduct levels as a predictor of outcome for NSCLC patients receiving daily cisplatin and radiotherapy. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000; 89: 160-6.
36. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.
37. Tonato M on behalf of the ALPI/EORTC-LCG investigators: Final report of the adjuvant lung projected Italy (ALPI): an Italian/EORTC-LCG randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 290 a (abstr 1157).
38. Simon G, Sharma S, Smith P, et al. Increased ERCC1 expression predicts for improved survival in resected patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 2002; 38 (Supl. 7): S15 (abstr 23).
39. Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, et al. Thymidylate synthase mRNA level in adneocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumor response and overall survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 176-82.
40. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91.
41. Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, et al. Transcripts in pre-treatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 2003 (aceptado para publicación).
42. Horie N, Aiba H, Oguro K, et al. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5' terminal regulatory region of the human gene thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 1995; 20: 191-197.
43. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001;1: 65-70.
44. Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 43-7.
45. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: A pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6921-6.
46. Font A, Sánchez JM, Taron M, et al. Weekly regimen of irinotecan/docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients and correlation with uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1 A1 (UGT1A1) polymorphism. *Inv New Drugs* 2003 (aceptado para publicación).

Tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico no *oat-cell*

A. J. TORRES, A. GÓMEZ, F. HERNANDO, J. CALATAYUD, O. RODRÍGUEZ, J. L. BALIBREA

Servicio de Cirugía III. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

En la actualidad, el cáncer de pulmón constituye una de las causas más importantes de mortalidad, siendo la supervivencia global de los pacientes afectados de esta neoplasia del 10-15% a los cinco años. Dentro de los tumores epiteliales pulmonares (90% de todos ellos), los más frecuentes son los de célula "no-pequeña" o no "*oat-cell*". En estos pacientes, la única alternativa terapéutica con fines curativos es la cirugía, pero ésta sólo debe ser aplicada a aquellos pacientes con enfermedad localizada (un 25-30% de todos ellos).

En el presente trabajo se discuten los criterios de operabilidad y reseccabilidad, que van a depender de factores que dependen del paciente y condicionan la operabilidad y de la estadificación que condiciona la reseccabilidad. Asimismo se comentan las indicaciones quirúrgicas no discutidas, así como algunas circunstancias donde existen posturas controvertidas: cirugía tras tratamientos neoadyuvantes; cirugía extendida localmente; papel de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad metastásica cerebral y adrenal; papel de la cirugía videotoracoscópica (VATS); y las indicaciones actuales de la cirugía "menor de una lobectomía" en pacientes con enfermedad en estadios precoces o con insuficiente reserva respiratoria. Finalmente se comentan los resultados del tratamiento quirúrgico, que difieren en función del estadio clínico-patológico, y se discuten aquellos factores de interés pronóstico más importantes.

Palabras clave: Cáncer pulmón. Cirugía. Tratamiento.

ABSTRACT

Nowadays, lung carcinoma is one of the leading causes of cancer death, with a global 5-year survival of 10-15%. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most frequent histological type of epithelial lung tumours, and, in those patients suffering from them, surgery constitutes the only therapeutic alternative with curative intention. Nevertheless, surgical approach can be applied in only 25-30% of those patients.

In this paper, operability and resection criteria are discussed; some criteria depend on the patient and influence on operability, and some depend on clinical-pathological staging and influence the resection rate. Also it will be discussed those non-discussed surgical indications and some controversial items: surgery after induction chemotherapy; surgery of the locally advanced tumours; surgery of the adrenal and brain metastasis; the role of video-assisted-thoracic-surgery (VATS); and the indications of "less than lobectomy" surgery in patients with very early disease or pulmonary insufficiency. Finally, it will be commented the results of surgical treatment, that are different in depending on staging, and those factors with a more important prognostic value.

Key words: Lung cancer. Surgery. Treatment.

INTRODUCCIÓN

En nuestros días el carcinoma broncogénico constituye un problema sanitario de primera magnitud en países industrializados, por su elevada morbimortalidad, que ha sufrido un importante crecimiento en las últimas décadas. Sin embargo, hasta 1920 el carcinoma broncogénico era una neoplasia muy poco frecuente; pero actualmente es una de las causas más comunes de muer-

te en países industrializados (1), siendo la causa principal de muerte por cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, después del de mama (2). En la actualidad se producen 125.000 fallecimientos por año en EE.UU. por cáncer de pulmón (3) que representan el 25% de todas las muertes producidas por cáncer y cerca del 5% de todos los fallecimientos en general. De acuerdo con la OMS el cáncer de pulmón es la segunda neoplasia en cuanto a incidencia mundial,

siendo la primera el cáncer de estómago y la tercera el de mama.

En cuanto a la edad ocurre con mayor frecuencia entre los 45-75 años, con un pico máximo entre los 60-70 años. La relación hombre-mujer es de 3/1, aunque estamos asistiendo en los últimos años a un progresivo aumento de la incidencia en el sexo femenino, más notable en aquellos núcleos desarrollados, donde el hábito de fumar fue adoptado más tempranamente por la mujer (1). Así en el estudio llevado a cabo por la División de Control y Prevención del Cáncer en el Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda (EE.UU.) en 1991, se ha observado que en las tres últimas décadas el riesgo de muerte por cáncer de pulmón se ha duplicado en el varón y se ha cuadruplicado en la mujer. En España, durante la última década, la tasa de cáncer de pulmón ha aumentado más en el sexo femenino, con un crecimiento relativo de 5.81%, comparado con un 3.43% en el sexo masculino (4) siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista del análisis estadístico.

Se han realizado numerosas clasificaciones histológicas del cáncer de pulmón, la primera de ellas se inició en 1958 y fue establecida por la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 1967 (5). Posteriormente sufrió numerosas modificaciones (6), siendo la más aceptada la clasificación modificada de 1982 que identifica seis categorías de tumores broncopulmonares (Tabla I).

Los cuatro tipos principales: epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas constituyen el 90% de todos los tumores, y pertenecen a la categoría de carcinomas primarios epiteliales.

Desde que los tratamientos quimioterápicos demostraron la relativa sensibilidad del carcinoma de células pequeñas y el análisis anatomopatológico evidenció su temprana diseminación metastásica, se ha desarrollado una tendencia clínica a considerar dos tipos diferentes de carcinoma broncogénico: de células pequeñas o microcítico por una parte, y por otra el de células no pequeñas. En nuestro caso, y siguiendo este criterio, nos vamos a centrar en el estudio de los tumores de origen epitelial que constituyen el 90% de los tumores primarios, agrupándolos en dos entidades: De células pequeñas (SCLC) y No de células pequeñas (NSCLC), y centrándonos posteriormente en el tratamiento quirúrgico del NSCLC.

Hoy día puede afirmarse que el único tratamiento curativo para el carcinoma broncogénico es el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, aunque este concepto está generalmente aceptado, existen numerosos aspectos controvertidos como son: en primer lugar el tratamiento quimioterápico previo al quirúrgico en el estadio IIIa por afectación ganglionar N2; en segundo lugar las resecciones ampliadas por extensión local que llevan consigo una recalificación del estadio final del paciente, en tercer lugar el tratamiento quirúrgico en algunos casos especiales de extensión M1 como es el caso de las metástasis cerebrales o suprarrenales solitarias, en cuarto lugar el tratamiento quirúrgico mediante videotoracoscopia, en quinto lugar el tipo de resección en algunos casos seleccionados en estadio precoz (resecciones segmentarias frente a lobectomías) y finalmente la resección quirúrgica del carcinoma microcítico que se presenta como tumoración nodular en estadio precoz.

TABLA I

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES
BRONCOPULMONARES

TUMORES EPITELIALES

Benignos

Papilomas

Adenomas

Carcinoma in situ

Malignos

Epidermoide

Células pequeñas

Adenocarcinoma

Células grandes

Adenoescamoso

Tumor carcinoide

TUMORES MESOTELIALES

Mesotelioma benigno

Mesotelioma maligno

Epitelial

Fibroso

Bifásico

MISCELÁNEA

Benignos

Malignos

Carcinosarcoma

Blastoma pulmonar

Melanoma

Linfoma

TUMORES SECUNDARIOS

LESIONES TUMORLIKE

Hamartoma

Lesiones linfoproliferativas benignas

Tumorlet

Pseudotumor inflamatorio

De todos estos puntos y de otros en debate actual hablaremos tras comentar los conceptos básicos del tratamiento quirúrgico, ya que, el objetivo de este trabajo es analizar el papel actual de la cirugía en el tratamiento del carcinoma broncogénico, estudiando tanto los criterios de operabilidad y reseabilidad que seleccionan a los pacientes candidatos a la intervención quirúrgica, como las diferentes actitudes que la cirugía lleva consigo, los resultados que se obtienen en cuanto a pronóstico o supervivencia y los mencionados puntos de controversia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

OPERABILIDAD Y RESECABILIDAD

Definir y delimitar los criterios de operabilidad y reseabilidad en el paciente con carcinoma broncogénico no microcítico, constituye una necesidad a la hora de

plantear el tratamiento quirúrgico correcto. Desde que se realizó en 1933 la primera neumonectomía curativa con éxito en un paciente con cáncer de pulmón, el interés de los cirujanos torácicos se ha dirigido a establecer progresivamente criterios que permitan seleccionar mejor a los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico, con el fin de optimizar el beneficio que pueden obtener. Muchos de estos pacientes, con tumores potencialmente reseables, tienen una función pulmonar alterada generalmente causada por el hábito tabáquico. Estos pacientes tienen también un mayor riesgo de morbilidad postoperatoria ya que el tabaquismo aumenta la predisposición a otras enfermedades como las alteraciones cardiovasculares. En la actualidad, se pretende intervenir solamente a aquellos pacientes en los que se puede llevar a cabo una resección oncológicamente radical, siempre que la situación clínica de estos enfermos permita llevar a cabo dicha intervención.

En este proceso diagnóstico-terapéutico por tanto se han de cubrir inicialmente tres etapas: diagnóstico histológico, diagnóstico de extensión y valoración cardiopulmonar y por tanto, la intervención quirúrgica está limitada por los siguientes factores:

—Factores que dependen del paciente y que condicionan la operabilidad:

- Estado físico general
- Presencia de enfermedades intercurrentes
- Función cardiopulmonar

—Factores tumorales, que condicionan la reseabilidad:

- Tipo celular
- Extensión anatómica

Los factores que dependen del estado del paciente están relacionados con la operabilidad del mismo así como con la capacidad de hacer frente a otros tratamientos agresivos (quimioterapia, radioterapia). Las dos escalas más utilizadas para la valoración del estado clínico del paciente son la de Karnofsky y la del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

En la evaluación pretratamiento de estos pacientes es preciso incluir la determinación de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) con el fin de intentar predecir la función respiratoria postquirúrgica (7) que está directamente relacionada con el riesgo postoperatorio. En cuanto a esta función pulmonar, se considera históricamente a un paciente de alto riesgo cuando presenta una hipercapnia con una PaCO₂ superior a 45 mm Hg, siendo este criterio de exclusión para una resección pulmonar (8), aunque otros estudios no demuestran mayor número de complicaciones postquirúrgicas en pacientes con hipercapnia (9).

La resección pulmonar está contraindicada cuando la FCV o el FEV1 descienden por debajo del 50% de los valores teóricos normales, también cuando el FEV1 pre-valor postoperatorio no supera los 800 ml o el 33% del valor teórico. No obstante, estos valores deben corregirse individualmente en cada caso concreto en función del tipo de resección a practicar, el grado de obstrucción bronquial o atrapamiento arterial por el tumor, y del grado de reversibilidad con un adecuado tratamiento

médico farmacológico y de fisioterapia respiratoria. En una de las últimas revisiones publicadas sobre diagnóstico y tratamiento del carcinoma broncogénico (10), se recomienda:

—Espirometría: si el FEV1 es superior al 80% del predecible o superior a 2L, el paciente puede ser candidato a cualquier tipo de resección pulmonar, incluida la neumonectomía sin necesitar ninguna otra evaluación. Si el FEV1 es superior a 1,5L, se puede realizar una lobectomía sin otra evaluación.

—Cuando el paciente presenta evidencia de enfermedad intersticial en estudios radiológicos, o presenta disnea, además de la espirometría ha de realizarse un test de DLCO (test de difusión del monóxido de carbono), que cuando es inferior al 60% del previsto, se asocia a una mayor morbilidad.

—En pacientes con FEV1 limitado o test de DLCO inferior al 80%, es obligado calcular la función pulmonar postoperatoria prevista tras la resección.

Para cuantificar de forma más precisa esta función pulmonar prevista tras la resección, se pueden utilizar procedimientos diagnósticos como la gammagrafía pulmonar que puede ser de ventilación, de ventilación-perfusión o de perfusión cuantificada. La más utilizada generalmente es ésta última, ya que permite valorar de forma muy precisa y sencilla la función correspondiente a cada lóbulo.

En general se consideran inoperables aquellos pacientes que padecen otra enfermedad cuyo pronóstico es peor que el carcinoma broncogénico (11) aunque desde el punto de vista clínico, pocas veces se plantea esta contraindicación, a excepción del infarto reciente, en los tres meses previos, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial sistémica severa o la presencia de arritmias ventriculares no controlables.

La reseabilidad está directamente relacionada con el estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Esta valoración preoperatoria del grado de extensión tumoral ha de ser lo más precisa posible, ya que condiciona la posibilidad de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo y por tanto el pronóstico del paciente. Las diferentes clasificaciones basadas en la extensión anatómica se iniciaron en 1946 cuando Denoix introdujo el sistema TNM, que fue adoptado por la Union Internacional Contra el Cancer (UICC) y la *American Joint Committee for Cancer Staging* (AJCC) en 1974. De esta clasificación ha sido excluido el carcinoma oat-cell ya que en este tipo de tumor no influye ni el tamaño ni la afectación adenopática regional para lograr un mejor pronóstico (12).

En el sistema TNM la T indica el grado de extensión del tumor primario que se establece en base al examen del paciente, radiografía, broncoscopia y citología. La N representa la afectación ganglionar que se determina por métodos radiológicos y se confirma en su caso por cirugía o mediastinoscopia. La M indica la presencia de metástasis.

Ambas clasificaciones TNM, la de la AJCC y la de la UICC se diferencian en una serie de factores que pueden tener implicaciones pronósticas. Así, en primer lugar, la inclusión en el estadio I de tumores con afecta-

ción ganglionar o sin ella (N0 y N1), da lugar a una supervivencia mayor en los pacientes N0 y menor en los pacientes N1, en cuyo caso se asemeja más a la evolución de los pacientes en estadio II. En segundo lugar, el estadio III incluye una serie muy heterogénea de pacientes con supervivencias diferentes, en función de la afectación local T3 o ganglionar N2, que ha llevado a algunos autores a considerar este estadio dividido en dos subgrupos: "limitado" y "extendido". En tercer lugar la clasificación de la UICC incluye un estadio IV formado por los pacientes que presentan metástasis, y que en la clasificación de la AJCC están incluidos en el estadio III. Finalmente ambas clasificaciones consideraban de distinta forma la invasión de ganglios supraclaviculares o escalénicos: como M1 o como N3.

Por todo ello se desarrolló una clasificación posterior propuesta por Mountain en 1985 (12) en Toronto. Esta nueva clasificación fue favorablemente acogida y cuenta con el apoyo de la AJCC, de la UICC y de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (Tabla II). La AJCC introdujo posteriormente una correlación entre el sistema TNM y la clasificación por estadios. En general en Europa predomina la clasificación TNM y en EE.UU. la clasificación por estadios de la AJCC, aunque la equivalencia entre ellas hace que se puedan utilizar una u otra. Recientemente se ha producido una reclasificación de los distintos estadios del carcinoma broncogénico, basada en diferencias importantes en la supervivencia observada. Así, se ha subdividido el estadio I y II en dos grupos según la presencia de adenopatías N1, y el estadio IIIa por T3 exclusivamente, sin afectación adenopática, (T3N0M0), ha pasado a ser considerado un estadio menor: IIb (Tabla III).

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Como se comentó previamente la resección quirúrgica es el único tratamiento hasta ahora que puede conseguir por sí sola la curación del paciente, sin embargo es preciso establecer un adecuado equilibrio en la indicación terapéutica quirúrgica considerando por una parte que su práctica no es viable en muchos de los casos, porque en el momento del diagnóstico el 50% de los pacientes presentan un avanzado grado de extensión tumoral que hace irresecable la neoplasia y por otra parte la cirugía no está exenta de morbimortalidad. Por ello se deben valorar atentamente los criterios de operabilidad y resecabilidad en cada caso.

A la hora de discutir el papel que la cirugía desempeña en la atención de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, es preciso tener en cuenta que puede perseguir en su indicación inicial diversos objetivos:

La *cirugía diagnóstica*, tiene por función establecer un diagnóstico cuando todas las exploraciones previas no han podido determinar la naturaleza de la lesión. Implica por tanto ausencia de diagnóstico etiológico previo.

La *cirugía paliativa* se lleva a cabo con la intención de aliviar determinados síntomas producidos por la neo-

TABLA II

CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO
POR ESTADIOS
CATEGORÍA TNM (Nueva clasificación Internacional, 1986)

T. Tumor primario

Tx	Tumor probado por citología positiva en secreciones broncopulmonares, pero no visualizado mediante radiografía ni mediante broncoscopio. También cualquier tumor que no puede ser evaluado
To	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de diámetro máximo 3 cm, rodeado de parénquima o pleura visceral, sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en broncoscopia
T2	Tumor de diámetro superior a 3 cm o de cualquier tamaño pero con invasión de pleura visceral o atelectasia o neumonitis asociada extendiéndose hasta la región hilar. En la broncoscopia puede afectar hasta un bronquio lobar o principal a más de 2 cm de la carina
T3	De cualquier tamaño, pero que se extiende a pared torácica, diafragma o pleura mediastínica o pericardio, pero sin invadir corazón, grandes vasos, traquea, esófago ni cuerpo vertebral. O un tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de carina sin invadirla. O asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que afecta a un pulmón entero
T4	De cualquier tamaño, con invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o se asocia a derrame pleural maligno o pericárdico, o con nódulo satélite tumoral en el mismo lóbulo

N. Afectación ganglionar

No	No hay metástasis en adenopatías regionales
N1	Metástasis en adenopatías peribronquiales, o de la región hilar homolateral, o ambas; incluyendo la extensión directa
N2	Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales y subcarinales
N3	Metástasis en adenopatías mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales o adenopatías de la región escalénica o supraclaviculares homo o contralaterales

M. Metástasis a distancia

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Si hay metástasis a distancia

plasia, como la abscesificación o hemorragia que van a disminuir significativamente la supervivencia esperada del paciente.

La *toracotomía exploradora*, se plantea en los casos extremos en los que no ha sido posible establecer claramente la resecabilidad con los métodos diagnósticos preoperatorios, estimándose que no ha de ser superior al 5% de todas las toracotomías llevadas a cabo en enfermos con cáncer de pulmón. Implica conocimiento previo de la naturaleza de la lesión neoplásica con confirmación anatomopatológica y ausencia de cualquier procedimiento en el acto quirúrgico de naturaleza paliativa.

TABLA III
ESTADIOS DE CARCINOMA BRONCOGÉNICO
SEGÚN LA REVISIÓN DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN
INTERNACIONAL (1997)

Estadios	T	N	M
Ca. oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	T is		
Estadio Ia			
Estadio Ib	T1	N0	M0
Estadio IIa	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIb	T*	N3	M0
	T4	N*	M0
Estadio IV	T*	N*	M1

*= Cualquier T o N. (Adaptada de Mountain CF. Chest 1997; 111: 1710-17.)

En cuanto a la *cirugía curativa*, el riesgo inmediato y secundario que presenta cualquier procedimiento quirúrgico hace que éste deba plantearse como método terapéutico con intención curativa (13), es decir, que pueda researse el tumor en su totalidad, con ausencia de enfermedad metastásica o afectación de estructuras no extirpables. Los criterios para seleccionar a estos pacientes dependen del tipo histológico del tumor, de la extensión anatómica de la enfermedad y del estado físico del paciente (14) como ya se ha comentado. Los candidatos para la resección son aquellos sujetos con NSCLC, en estadios I, II y un limitado grupo de pacientes en estadio III en los que la resección completa es posible (15). Sin embargo estos criterios de reseccabilidad quirúrgica no son estáticos; en los últimos años hemos asistido a un desplazamiento en ambos sentidos. Por una parte se han ampliado criterios de resección por extensión local, abarcando estructuras anatómicas cuya afectación había sido considerada previamente como criterio de irresecabilidad, y por otra se ha limitado el tratamiento quirúrgico por extensión ganglionar, basado en la escasa supervivencia que presentan los pacientes con afectación N2 confirmada preoperatoriamente, y cuyo tratamiento quirúrgico ha de ir precedido por quimioterapia.

Indicaciones del tratamiento quirúrgico no discutidas

Los criterios de reseccabilidad aceptados en la actualidad incluyen los estadios I y II, es decir los tumores T1 y T2 con afectación ganglionar negativa o afectación

ganglionar N1 exclusivamente, y el estadio IIIa por extensión local T3. La controversia se centra por tanto en el estadio III, y fundamentalmente en el IIIa por afectación ganglionar N2, ya que el estadio IIIb se considera irresecable.

Por extensión directa, podemos decir que se consideran candidatos a tratamiento quirúrgico con intención curativa a los pacientes con tumores T1 y T2 (16), así como algunos tumores T3 como es el caso de la extensión directa a pared torácica, sea cual sea su nivel de afectación, desde sólo pleura parietal hasta capa muscular o arcos costales. La máxima expresión de este tipo de resección es la que se realiza en los tumores de Pancoast. También es reseccable la invasión directa del pericardio o del diafragma clasificada como T3, los tumores situados a menos de 2 cms de carina sin invadirla y los estadios T4 por presencia de otros nódulos tumorales en el mismo lóbulo, siempre por supuesto que los límites quirúrgicos de resección estén libres de tumor. La extensión T4 se considera de entrada irresecable salvo casos concretos referidos o como algunos tumores con la invasión de la carina, de la pared muscular del esófago, del cuerpo vertebral, de la vena cava o limitada de la aorta.

En lo que se refiere a la extensión ganglionar, el N1 se considera reseccable. La invasión N2 tiene una indicación quirúrgica muy discutida. Para algunas escuelas constituye un criterio de irresecabilidad, apoyado por una supervivencia inferior al 5% a los cinco años, y por la posibilidad de aumentar esta supervivencia con el uso de quimioterapia neoadyuvante. Apoyan este criterio los numerosos estudios randomizados que están empezando a publicarse consiguiendo un índice de respuesta aceptable y una mayor supervivencia. Sin embargo, la afectación N2 no constituye contraindicación para la cirugía en otras escuelas, que defienden en estos casos la resección ampliada a linfadenectomía mediastínica. En este sentido la controversia se centra en la diferente supervivencia que presentan los pacientes cuando el diagnóstico de la afectación ganglionar mediastínica ha sido preoperatoria o intraoperatoria. Así, presentan mayor probabilidad de supervivencia los pacientes con estadio definitivo anatomopatológico N2, que en su estudio de extensión preoperatorio no presentan adenopatías radiológicamente significativas en el CT de tórax (ausencia de adenopatías o presencia de adenopatías menores de 1 cm de diámetro), que aquellos pacientes que si tienen adenopatías mayores de un cm en el estudio preoperatorio, aunque la imagen radiológica no debe ser suficiente para discriminar estos casos y se debe realizar biopsia de los ganglios mediante mediastinoscopia o mediastinotomía.

Con respecto a la extensión metastásica, ésta constituye un criterio de irresecabilidad salvo en el discutido caso de la metástasis cerebral o suprarrenal solitaria y potencialmente reseccable.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con neoplasias de pulmón de células no pequeñas pueden ser candidatos al tratamiento quirúrgico, aunque hay autores que preconizan este tratamiento independientemente del tipo histológico. En general, una vez comprobada la

operabilidad del paciente, es la extensión local la que dicta el procedimiento a seguir.

La neumectomía está indicada en lesiones del bronquio principal o de los segmentos más próximos de los bronquios lobares izquierdos o bronquio lobar superior derecho y bronquio intermediario. Es decir, en todas las neoplasias que asientan en el eje bronquial principal, o que le afecta por contigüidad. En general, se lleva a cabo neumectomía simple extrapericárdica en neoplasias proximales con pedículo broncovascular y linfáticos libres y neumectomía simple intrapericárdica cuando el pedículo vascular resulta laborioso de disecar.

La cirugía broncoplastica, con las técnicas de resección y anastomosis bronquial permite evitar en algunos casos grandes resecciones como la neumectomía, siempre que se cumplan los requisitos endoscópicos y anatomopatológicos adecuados (17). Estos criterios se cumplen en el caso de los tumores localizados en el origen del bronquio lobar superior derecho, origen del bronquio intermediario, origen del bronquio lobar superior izquierdo, origen del bronquio lobar inferior izquierdo que presentan afectación de la carina lobar, pero sin extensión peribronquial ni adenopatías o tumores localizados en un bronquio principal sin extensión peribronquial ni adenopatías.

La lobectomía está indicada cuando la neoplasia se limita a un lóbulo y no existe afectación ganglionar. Se trata generalmente de carcinomas periféricos, alejados de los bronquios principales, es decir de los tumores T1 y T2, consiguiendo una supervivencia similar a la neumectomía cuando ambas se practican con intención curativa, pero la lobectomía presenta una mejor tolerancia postquirúrgica y por tanto una menor morbi-mortalidad. Si existen metástasis en los ganglios del hilio es poco probable que una lobectomía sea curativa ya que debe procederse a la exéresis de los ganglios correspondientes (17). Cuando la cirugía estándar no es suficiente para erradicar la enfermedad macroscópica, la resección puede extenderse en estos casos a otras estructuras como ganglios linfáticos mediastínicos, pared torácica, eje traqueobronquial o grandes vasos. En los casos de estadio I (T1 o T2) con lesiones periféricas, se puede plantear bajo condiciones muy concretas la realización de resección menor a la lobectomía, es decir resección segmentaria. Esta posibilidad se plantea en pacientes con función pulmonar límite que no soportarían una resección mayor, tras apurar todos los procedimientos previos como la fisioterapia respiratoria preoperatoria, el tratamiento médico correcto broncodilatador y una precisa valoración de la función pulmonar prevista tras las posibles resecciones mediante gammagrafía pulmonar cuantificada. Las resecciones menores a lobectomía están gravadas con un mayor porcentaje de recidivas locorregionales, pero pueden ser una opción terapéutica aceptable para este tipo de pacientes a los que no se les puede practicar una resección mayor (18).

En cuanto a la afectación linfática que supone uno de los criterios más importantes en el pronóstico del cáncer de pulmón ya que se encuentra en relación directa con el desarrollo de recidiva locorregional o enfermedad metastásica, su presencia ensombrece el pronóstico del

paciente (19). Existen dos aspectos en relación con las propias adenopatías que influyen directamente en la supervivencia de los pacientes: la localización de los ganglios afectos y la presencia o no de invasión tumoral de la cápsula ganglionar y tejido circundante. A pesar del peor pronóstico de los pacientes con afectación ganglionar mediastínica existen series que muestran un resultado quirúrgico aceptable e incluso digno de consideración al comparar con los obtenidos por otras terapéuticas alternativas.

Con respecto a la extensión hacia pared torácica, aunque inicialmente era considerada una técnica de escasas aplicaciones, ha ido aumentando en los últimos tiempos su aplicación al tomar en consideración determinados factores como son la extensión y profundidad de la invasión parietal, la estirpe histológica del tumor y el papel coadyuvante de la radioterapia (20,21). Así ha sido descrita una supervivencia a los 5 años del 23% (22) en casos con resección extrapleurales completa. En estos casos de afectación de pared, se indicó inicialmente la radioterapia adyuvante preoperatoria, especialmente en el tumor de Pancoast, así como en otros tumores marginales y reseccables. Esta técnica fue propuesta inicialmente por Bromley en 1955 (23) y Bloedorn en 1961 (24) con resultados favorables, aunque estudios randomizados posteriores no encontraron diferencias significativas entre el uso de radioterapia previa a la cirugía y el tratamiento exclusivamente quirúrgico (25). En general la radioterapia preoperatoria no se indica de forma rutinaria excepto para el tumor de Pancoast. Las dosis empleadas oscilan entre 30 y 60 Gy y está indicada, en caso de radioterapia paliativa, cuando existen metástasis a distancia o "enfermedad extendida": parálisis de cuerdas vocales y derrame pleural maligno.

En los tumores del sulcus superior, tratados con radioterapia preoperatoria, seguida de cirugía con resección radical, se ha descrito una supervivencia a los cinco años superior al 30%, que puede ser aumentada si se complementa con radioterapia postoperatoria, en pacientes seleccionados con alto riesgo de recurrencia, por ejemplo los casos con adenopatías mediastínicas positivas o con márgenes de resección afectados (26).

Controversias en el tratamiento quirúrgico. Afectación ganglionar. Quimioterapia neoadyuvante

Como se ha comentado previamente, la discusión en estos momentos se centra fundamentalmente en el tratamiento quirúrgico del estadio IIIa por N2, y en la aplicación para estos casos de quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante).

Los resultados obtenidos mediante quimioterapia son dispares debido a diferentes esquemas terapéuticos, a que las poblaciones son heterogéneas y a los diferentes criterios de respuesta. Se recomienda sólo en pacientes con un buen estado general (Karnofsky superior al 50%) y dentro de estudios protocolizados. Los pacientes sometidos a quimioterapia parecen alargar su supervivencia según algunos autores (27) mientras que, según otros, esta afirmación no está suficientemente demostra-

da (28). Los fármacos de mayor utilidad por obtener respuestas superiores al 15% son: adriamicina, mitomicina C, vindesina, vinblastina, etopósido, cisplatino y taxol. Generalmente se utilizan combinaciones de ellos en poliquimioterapia por ser más eficaces que en monoterapia.

La mayoría de las respuestas son parciales y de corta duración, aunque hay estudios con resultados más halagüeños como el presentado por el "Eastern Cooperative Oncology Group" (28), utilizando la combinación de mitomicina, vinblastina y cisplatinum (MVP) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado, en los cuales presentan una respuesta positiva en el 50% de los casos. En la afectación N2 observan una respuesta parcial en el 58% y una respuesta completa en el 18% de los casos. Por tipos histológicos el índice de respuestas fue del 50% para el adenocarcinoma, 77% para el epidermoide y 73% para el indiferenciado de células grandes. Sin embargo no hay hasta el momento resultados definitivos en este sentido, aunque se han iniciado estudios prospectivos randomizados sobre este tema y por tanto el debate continúa (29).

Este debate se centra en la utilización de quimioterapia de forma neoadyuvante en el estadio IIIa por afectación ganglionar N2. Está basado en la escasa supervivencia que presentan estos pacientes con adenopatías mediastínicas, y que oscila alrededor del 5%. Por ello se han iniciado protocolos de tratamiento quimioterápico preoperatorio de forma prospectiva y randomizada, apareciendo ya en la literatura los primeros resultados. Destacan los trabajos publicados por Martini (30) y por Ginsberg (31), con más de 100 pacientes incluidos en cada serie. Utilizando MVP en estadio IIIa por N2, consiguen un índice de respuesta superior al 70% en ambos casos, y aumentando la supervivencia a los dos años de los pacientes hasta el 28 y 26% de forma global, con resultados más favorables en aquellos pacientes en los que se realizó resección quirúrgica completa tras la quimioterapia. En este grupo, la supervivencia a los dos años alcanzó el 41 y el 40% en ambas series y a los cinco años la supervivencia presentada por Martini es del 17% de forma global y del 26% tras la resección completa.

Estos resultados se ven superados por otras series de tratamiento más agresivo. Así, Weitberg (32) consigue una supervivencia a los cinco años en pacientes con estadio IIIa del 55%, administrando preoperatoriamente radioterapia seguida de quimioterapia. Con ello consigue un nivel de respuesta del 89%, indicando resección quirúrgica en todos los casos, con un índice de resección completa que llega al 88%. Tras la cirugía, administra dos ciclos de quimioterapia adyuvante. Otros autores utilizan también QT preoperatoria, cirugía y radioterapia (33) con niveles de respuesta variables, aunque no hay que olvidar la morbilidad asociada a este tipo de tratamientos adyuvantes (34). Por ello, parece necesaria una confirmación histológica de la afectación ganglionar previa a la instauración de estos tratamientos neoadyuvantes, mediante biopsia por mediastinoscopia/mediastinotomía como defienden algunos autores (35).

Como vemos, en estos últimos años hemos asistido a una proliferación de estudios sobre quimioterapia neoadyuvante en el estadio IIIa por N2. Sin embargo todos los comentados hasta ahora son estudios en fase II, y en este sentido es necesario destacar en un lugar predominante la publicación que resume los resultados obtenidos en un estudio en fase III. Se trata del publicado por Rossell en enero 1994 (36), prospectivo y randomizado, valorando la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente al tratamiento quirúrgico exclusivamente en una serie de 60 pacientes en estadio IIIa. La diferencia en cuanto a supervivencia es tan significativa a favor de los pacientes tratados preoperatoriamente con quimioterapia ($p < 0,001$) que obliga a suspender el estudio.

Por tanto, estaría indicada la radioterapia preoperatoria en el tumor del sulcus superior (S. Pancoast), mientras que la quimioterapia neoadyuvante aporta una mejor supervivencia al estadio IIIa por afectación ganglionar (N2) fundamentalmente. La discusión en el momento actual se centra en la selección de pacientes, qué antineoplásicos utilizar y cuánto tiempo deben administrarse, ya que algunos autores la defienden en todos los casos de estadio IIIa (37), mientras que otros sólo la aconsejan en el caso de IIIa por afectación N2 como Martini (30), e incluso se discute la necesidad de confirmar este N2 mediante biopsia por mediastinoscopia/mediastinotomía como Goldberg (35), sin aceptar como tal los casos que se diagnostican de N2 por métodos de imagen como el TAC.

A pesar del gran número de trabajos que apoyan la administración preoperatoria de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con afectación ganglionar mediastínica N2, hay grupos que presentan sus resultados con tratamiento quirúrgico exclusivamente (37) en este tipo de pacientes, consiguiendo supervivencias a los cinco años superiores al 20% en los casos con mediastinoscopia positiva N2 y superiores al 30% en pacientes cuya mediastinoscopia preoperatoria no es N2 positiva. Por tanto el debate continúa, ya que tampoco es despreciable el número y la gravedad de los efectos secundarios que la quimioterapia provoca.

EXTENSIÓN LOCAL

Desde que en 1947 Coleman (38) presentó dos casos de pacientes a los que había practicado resección en bloque de una neoplasia pulmonar que infiltraba pared torácica consiguiendo supervivencias de 8 y 13 años respectivamente, se modificó el concepto hasta ese momento vigente, de considerar la extensión a pared como un criterio de irreseccabilidad. Posteriormente se ha seguido modificando este criterio, incluyendo como potencialmente reseccable, no sólo esta extensión periférica, sino también estructuras del mediastino no vitales como la pleura mediastínica, el pericardio, la pared muscular del esófago, el cuerpo vertebral o la carina.

En cuanto a extensión a la pared torácica, destaca el trabajo publicado por Pairolero (39) que refleja la experiencia de la Clínica Mayo en este tipo de intervencio-

nes, en las que a pesar de estar gravadas con una morbilidad significativamente superior, se obtiene la ventaja de una mayor supervivencia sobre todo cuando los ganglios linfáticos mediastínicos no se encuentran infiltrados. Este criterio hoy día es el más aceptado dentro de los aspectos controvertidos de la resección quirúrgica. También hay autores que defienden la extirpación agresiva quirúrgica de los tumores pulmonares que invaden el mediastino por extensión local (40) considerándolos una subclase específica del estadio III, con supervivencias significativamente superiores cuando se consigue la resección quirúrgica completa que puede englobar el pericardio, la arteria pulmonar intrapericárdica, venas pulmonares intrapericárdicas, orejuela, nervio frénico, esófago o recurrente, comprobando que esta afectación se debe a extensión local del tumor, no a infiltración de adenopatías mediastínicas. Con la misma intención de ofrecer al paciente una mayor supervivencia, se defiende la resección ampliada a carina, que a pesar de su mayor morbilidad, puede conseguir supervivencias a los cinco años.

AFECTACIÓN METASTÁSICA CEREBRAL

En 1954 Knights (41) analizó la asociación entre el carcinoma broncogénico y la presencia de metástasis cerebrales a partir del estudio de 69.000 autopsias. Encontró este tipo de lesiones en el 55% de los casos, en un 14% de ellos se trataba de lesiones cerebrales solitarias y potencialmente resecables. Motivado por la escasa supervivencia de los pacientes y el carácter singular de estas metástasis, existe la tendencia a realizar una resección quirúrgica combinada cuando ambas lesiones tanto la pulmonar primaria como la cerebral secundaria cumplen criterios locales de resecabilidad. Con ello se consigue prolongar la supervivencia de estos pacientes, que puede alcanzar el 55% a los doce meses combinando la resección con radioterapia craneal postoperatoria (42). En la actualidad, se considera candidato a tratamiento quirúrgico combinado de ambas lesiones el paciente con diagnóstico sincrónico, siendo el mejor abordaje primario el de la lesión cerebral, sin evidencia de que sea necesario descartar la afectación ganglionar mediastínica mediante mediastinoscopia previa (43). Cuando el diagnóstico de la metástasis cerebral única se establece con carácter metacrónico durante el seguimiento tras una resección pulmonar completa, también se ha de considerar la resección quirúrgica o la radioablación como alternativa útil en el tratamiento de estos pacientes. No hay datos suficientes para confirmar beneficio con radioterapia holocraneal en estos casos de resección completa de ambas lesiones, como tampoco lo hay para aplicar tratamientos quimioterápicos adyuvantes.

AFECTACIÓN METASTÁSICA SUPRARRENAL

Es un caso más discutido que el previo. La ausencia de grandes series de supervivencia de estos pacientes, hace que no existan datos de evidencia para afirmar

beneficio tras la resección combinada de ambas lesiones, bien de diagnóstico sincrónico o metacrónico, aunque los estudios al respecto hablan de resultados con supervivencias de hasta el 23% a los cinco años, cuando se trata de tumores N0, teniendo en cuenta factores como el tipo histológico, la presentación y la localización homolateral o contralateral (44-46).

VIDEOTORACOSCOPIA

Este método, descrito inicialmente por Jacobus en 1910, estuvo relegado durante mucho tiempo a la confirmación diagnóstica de la afectación pleural en caso de derrame asociado al carcinoma broncogénico. Con los nuevos avances tecnológicos que incluyen tanto el uso de la videotoracoscopia como las nuevas máquinas de autosutura endoscópica, su utilidad ha aumentado considerablemente en dos campos: por una parte en el procedimiento diagnóstico, con la posibilidad de realizar tanto biopsias pulmonares (47) como estadificación, biopsiando regiones ganglionares no accesibles mediante mediastinoscopia/mediastinotomía; por otra parte, con la incorporación de resecciones pulmonares segmentarias (48) o lobectomías. A favor de éste tipo de resecciones está la recuperación funcional precoz del paciente, gracias a una menor agresividad en la incisión, y a un menor nivel de dolor postoperatorio. En contra, destacan la menor radicalidad de la resección tanto pulmonar como ganglionar. La controversia en este apartado se ha resuelto en un futuro próximo, cuando se analicen los resultados a largo plazo en cuanto a supervivencia y recidivas locoregionales (49).

RESULTADOS Y PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con carcinoma de pulmón sigue siendo pobre. La supervivencia global se sitúa en torno a un 10% estando determinada por el tipo celular, la localización, la extensión local, la presencia o ausencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, el tratamiento, la edad y el sexo del paciente (2). No siempre se pueden cumplir criterios de resecabilidad con intención curativa, realizándose en estos casos cirugía paliativa que precisa otros tratamientos complementarios, o cirugía citorréductora cuando se pretende extirpar todo el tejido tumoral que sea posible para mayor eficacia del tratamiento coadyuvante. Esta cirugía paliativa no alarga la supervivencia del paciente de forma significativa y por ello debe plantearse con suma cautela, sopesando el riesgo a que se va a someter al paciente. En este sentido ha sido descrita una mortalidad operatoria global del 3,7%, que oscila entre el 6,2% de una neumectomía; el 2,9% para la lobectomía y el 1,4% para la segmentectomía, sin diferencias significativas entre estas dos últimas. Y con respecto a la edad, la mortalidad también aumenta desde el 1,3% para menores de 60 años, el 4,1% para edades comprendidas entre 61 y 69, hasta el 7,1% para mayores de 70 años; con diferencias significativas entre todos los grupos (50).

El factor pronóstico más importante para el tratamiento del paciente con cáncer de pulmón es el estadio de la enfermedad (51-53). Relacionado con esto el tamaño tumoral propuesto por algunos autores como factor que influye directamente al diagnóstico en el pronóstico de supervivencia fundamentalmente a partir de los 5 cm (54). No sólo el tamaño tumoral y por tanto la extensión local constituyen factores pronóstico, sino que también la extensión ganglionar influye directamente en la supervivencia. Esta afectación "N" es hoy día uno de los temas más controvertidos en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico; así aunque está generalmente aceptada que la infiltración tumoral adenopática mediastínica (N2) lleva consigo una menor supervivencia, algunos autores han descrito que es la extensión de esta afectación ganglionar la que constituye un factor pronóstico (55,56) por no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la afectación N1 y la N2 y apreciarlas cuando se trata de invasión ganglionar intranodal respecto a la extranodal. Otros factores a tener en cuenta en este sentido son la localización de esta afectación N2 con peor pronóstico cuando se trata de ganglios subcarinales o de regiones mediastínicas altas y el número de ganglios afectados en cada región.

La supervivencia está, como se ha comentado, directamente relacionada con el estadio, y en este sentido, se considera el estadio I candidato a tratamiento local agresivo, con posibilidad curativa. La resección quirúrgica en estos pacientes está generalmente aceptada, tanto la resección lobar o la neumonectomía como incluso resecciones menores en determinados casos. No hay datos suficientes en cuanto a la vía de abordaje, comparando la toracotomía estandar frente a procedimientos mínimamente invasivos (toracoscopia) como para hablar a favor de uno de estos métodos. Sí tiene importancia la linfadenectomía sistemática que completa la resección pulmonar ya que consigue la estadificación correcta del paciente. No hay datos suficientes para hablar todavía del uso de otros tratamientos complementarios, como la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en el sentido de aumentar la supervivencia de estos pacientes, aunque en la actualidad existen varios estudios en fase III en este sentido. La radioterapia primaria se indica cuando nos encontramos ante un paciente que no cumple criterios de operabilidad. La supervivencia a los 5 años en el estadio I oscila entre 75% descrito por Moores sin encontrar diferencias entre el T1 y T2 (49), el 57% presentado por Gonsálvez (58) con un seguimiento del 100% y habiendo realizado como técnica quirúrgica siempre neumectomía, y el 53% de Jensik con cirugía más conservadora (segmentectomía) (59). Estos resultados tan dispares en el estadio I han sido interpretados por otros autores como el resultado de la falta de uniformidad en esta categoría, con histologías, tamaño tumoral y localización variables (60). Recientemente se han publicado trabajos en los que se atribuye al tamaño tumoral un importante valor pronóstico, no sólo en el estadio I en general sino incluso en el caso de pertenecer al subgrupo T1, estableciendo el diámetro tumoral inferior a dos cm como factor de

buen pronóstico en el carcinoma broncogénico acompañado del tipo histológico escamoso (61).

El estadio II en las estadísticas constituye sólo un 5% de todos los pacientes con NSCLC, representando además el grupo más heterogéneo de todos ellos, ya que aquí se incluyen no sólo estadios T1 y T2 con afectación ganglionar intrapulmonar (N1), sino también tumores T3 sin afectación adenopática, es decir los que afectan a pared torácica, mediastino, diafragma o alguno de los dos bronquios principales. Los puntos de discusión para este grupo de pacientes en lo que al tratamiento se refiere, se centran en los T1-2 N1 en varios puntos: tipo de resección, comparando las neumonectomías con las resecciones "en manguito", tratamiento con radioterapia adyuvante, con quimioterapia adyuvante, con ambas, o de carácter previo a la cirugía (neoadyuvante). En el trabajo recientemente publicado por Scout (62) en el cual se revisan las publicaciones en este sentido, se comenta la ausencia de evidencia en cuanto al tipo de resección que proporciona mejores resultados y la no indicación de radioterapia ni de quimioterapia tras una resección quirúrgica completa. En cuanto a los tratamientos neoadyuvantes, no se aconsejan de rutina sino sólo formando parte de ensayos clínicos. En cuanto a los tumores T3 por afectación de pared torácica, la recomendación actual que consigue mejores resultados es la resección en bloque que sólo ha de ir acompañada de radioterapia en los casos en que la resección no ha podido ser completa. De igual forma se debe actuar en los tumores T3 por afectación mediastínica, en los cuales sólo se indica radioterapia adyuvante en resecciones incompletas. Así pues en este estadio II ha sido descrita una supervivencia a los 5 años del 50 al 56% según Moores el cual opina que la diferencia con respecto al estadio I está justificada por el impacto en la supervivencia de la afectación de los ganglios peribronquiales e hiliares. Otros autores presentan resultados inferiores como Gonsálvez con un 37% quien además no encuentra diferencias significativas en la supervivencia con respecto al estadio I.

En el estadio IIIa también se incluyen un heterogéneo grupo de pacientes, entre los que destacan aquellos que presentan afectación mediastínica homolateral, en referencia a cuyo tratamiento se han publicado numerosos trabajos que intentan aumentar su supervivencia con diferentes esquemas de tratamiento, neoadyuvantes o tras la resección. Así, se recomienda en aquellos casos en los que la afectación N2 constituye un hallazgo de la toracotomía, realizar la resección quirúrgica planeada y completar la linfadenectomía mediastínica, pero se aconseja en todos los casos antes de resear la lesión pulmonar, realizar una biopsia de ganglios simple o si es posible, una disección mediastínica completa (63). Como tratamientos de carácter adyuvante hay que considerar la radioterapia, que no consigue aumentar la supervivencia global, pero que en determinados casos reduce el riesgo de recidiva local, particularmente cuando se ha observado afectación ganglionar en múltiples estaciones, de carácter extranodal o con infiltración microscópica del borde de resección. No se ha de indicar de forma rutinaria por sus efectos secundarios, cardíacos y pulmonares. La quimioterapia adyuvante,

TABLA IV

RESULTADOS DE RESECCIÓN PULMONAR LIMITADA EN PACIENTES CON ESTADIO PRECOZ (T1N0M0)

<i>Investigador</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Supervivencia 5 años</i>	<i>Mortalidad O.</i>	<i>Recidivas</i>
Jensik	296	52	1	12
Read	113	70	4,4	4,4
Wain	164	50	5	5
<i>Lung Cancer Study Group</i>	123	70	1	17,5

TABLA V

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN TUMORES T3 POR INVASIÓN DE PARED TORÁCICA

<i>Investigador</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Supervivencia 5 años</i>	<i>Mortalidad</i>
Paone	32	35	3
Patterson	35	38	9
Piebler	93	33	15
McCaughan	125	40	4
Van de Wal	16	12	6
Allen	52	26	4

TABLA VI

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EL ESTADIO IIIA POR N2 COMPLETAMENTE RESECADO

<i>Investigador</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Supervivencia 5 años</i>	<i>Mortalidad</i>
Kirsch	136	21	4
Martini	151	30	1
Naruke	252	19	10
Mountain	118	21	NS
Lavasseur	191	23	6
Watanabe	84	24	3

igualmente, no ha de indicarse de forma rutinaria en estos pacientes, ya que no hay evidencia de beneficio en cuanto a obtener mayor supervivencia, y está gravada con un porcentaje no desdeñable de efectos tóxicos, aunque esto puede estar cambiando gracias a los nuevos fármacos y a los nuevos esquemas de tratamiento. La combinación de quimiorradioterapia adyuvante tampoco ha conseguido un beneficio en cuanto a mayor supervivencia, y por tanto no está recomendada su aplicación sistemática. Otro grupo de pacientes incluidos en este estadio IIIa es el de aquellos N2 con lesiones potencialmente reseables, en los cuales esta invasión ganglionar mediastínica no es un hallazgo de la cirugía como en el caso previo, sino que ha sido diagnosticada y confirmada preoperatoriamente. En ellos, la supervivencia tras el tratamiento exclusivamente quirúrgico es muy pobre, y aumenta de forma significativa cuando se tratan con quimioterapia neoadyuvante. En el estadio IIIb, se consideran candidatos para tratamiento quirúrgico solamente aquellos paciente con determinadas lesiones T4, sin afectación ganglionar ni por supuesto metastásica, con o sin tratamientos de carácter neoadyuvante. La afectación ganglionar mediastínica contralateral excluye tratamiento quirúrgico. En este grupo de afectación T4N0M0, se consideran candidatos a resección (64) los pacientes

con T4 debido a la presencia de otros nódulos tumorales en el mismo lóbulo y aquellos con afectación carinal reseable. Otros T4 son de indicación quirúrgica más discutida por su pobre supervivencia.

Así, en los estadios más extendidos la supervivencia a los cinco años decrece hasta el 14% para el IIIa y es muy escasa o inexistente en el estadio IIIb y en el IV. Por tipos histológicos presenta una mayor supervivencia el epidermoide con un 31% seguido del Adenocarcinoma con un 19% . En general los tumores de este tipo evolucionan peor que los epidermoides quizás debido a su mayor afinidad por las estructuras linfáticas y a la posibilidad de "saltar" estaciones ganglionares.

En los últimos años hemos asistido a un progresivo interés en la investigación de nuevos factores pronóstico en el carcinoma broncogénico, con el fin de mejorar estos resultados de supervivencia. Entre los factores biológicos con carácter pronóstico se encuentran los marcadores tumorales, los factores de crecimiento y los oncogenes. De ellos destacan los marcadores tumorales cuyo estudio ha experimentado un considerable desarrollo tanto en su conocimiento como en las aplicaciones clínicas derivadas como ocurre con el CA 125 o con la Enolasa. Valores séricos de estos marcadores, elevados por encima del valor "cut-off"

constituyen un factor de mal pronóstico independiente del estadio y del tipo histológico, y pueden ser útiles por tanto para seleccionar dentro de cada estadio aquellos pacientes que pueden ser candidatos a tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica (65,66).

Un reflejo de estas diferencias observadas a igualdad de estadio se manifiesta claramente también al comparar entre sí los resultados de los diferentes autores, como se puede observar en las tablas IV, V y VI (modificada de Ginsberg J: Cancer of the lung. 4th ed. Cancer. Principles and Practices of Oncology. Philadelphia: Ed. de Vita VT, 1993).

CORRESPONDENCIA:

Antonio J. Torres García
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Tlfo: 91 3303184
e-mail: AJTORRES@teleline.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad F, Marco J, Marco V. Carcinoma Broncogenico. *Medicine* 1982; 25: 1619-39.
2. Shields TW. Carcinoma of the lung. En: General thoracic surgery. Shields TW, ed. London: Lea & Febiger, 1989. p. 890-935.
3. Frank AL. Epidemiology of lung cancer. En: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, eds. Thoracic Oncology. Philadelphia: Saunders Company, 1989. p. 6-16.
4. Bernal M. Tasas de incidencia de cáncer en España durante la década 1978-1987. *Oncología* 1992; 15: 89-96.
5. Kreyberg L. Histological typing of lung tumors. En: International histologic classification of tumor. World Health Organization. Ginebra 1967.
6. Yerner R, Berstl B, Aywerbach O. Application of the world health organization classification of the lung carcinoma to biopsy material. *Ann Thorac Surg* 1965; 1: 33-49.
7. Putnam JB, Lammermeir DE. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 909-15.
8. Wyser C, Stulz P, Soler M, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of the lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1450-6.
9. Harpole DH, Liptay MJ, DeCamp MM, et al. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 977-82.
10. Beckles MA, Spiro SG, Colice, Rudd RM. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123: 105S-14S.
11. Balibrea JL. Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en pacientes geriátricos. *Patología respiratoria en geriatría*. Ribera JM, ed. Madrid: Arán Ediciones, 1986. p. 124-33.
12. Mountain CF. The new international staging system for lung cancer. *Surg Clin N A* 1987; 67: 925-35.
13. Balibrea JL, Suárez A, Torres AJ. Programas de screening en el cáncer de pulmón. *Cir Esp* 1989; 46: 92-9.
14. Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1991; 00: 826-37.
15. Shields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clin-Chest-Med* 1993; 14 (1): 121-47.
16. Smythe W.R. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2003; 123: 181-187S.
17. Ramos G, Yuste MG, Duque JL, Heras F, Gallo MJ. La cirugía en el cáncer broncopulmonar: tipos de resección y criterios quirúrgicos. *Cirugía Española* 1989; 46: 71-86.
18. Landrenau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0M0) NSCLC. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 691-700.
19. Temeck BK, Fleming BJ, Martini N. A retrospective analysis of 10-years survivors from carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 53: 1405-8.
20. Piehler JM, Pairolo PC, Weiland LH, et al. Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: Factors affecting survival following en bloc resection. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 684-91.
21. Patterson GA, Ilves R, Ginsberg RJ, et al. The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 692-7.
22. Casillas M, Paris F. Carcinoma broncopulmonar con invasión parietal. Problemática actual y factores que influyen en la supervivencia. *Cirugía Española* 1989; 46: 102-9.
23. Bromley LL, Szur L. Combined radiotherapy and resection for carcinoma of the bronchus: experience with 66 patients. *Lancet* 1955; 2: 937.
24. Bloedorn FG, Cowley RA, Cuccia CA, et al. Combined therapy: irradiation and surgery in the treatment of bronchogenic carcinoma. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1961; 85: 875.
25. Martini N. papel de la cirugía en el tratamiento de las metástasis cerebrales del cáncer de pulmón no microcítico. *Cirugía Española* 1989; 46: 159-61.
26. Schahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumor improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 32-8.
27. Woods RL, Levi JA, Page J, et al. Non-small cell cancer: a randomized comparison of chemotherapy with non chemotherapy. Proc 21 Th Meeting ASCO 1985; 4: 167.
28. Einhorn LH, Loehrer PJ, Williams SD, et al. Random prospective study of Vindesine versus Vindesine plus High-dose Cisplatin versus Vindesine plus Cisplatin plus Mitomicin C in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1047-8.
29. Patterson GA. Neoadjuvant therapy of lung cancer. *Chest* 1991; 100: 845-6.
30. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55 (6): 1365-73; discussion 1373-4.
31. Ginsberg RJ. Multimodality therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. An overview. *Chest* 1993; 103 (Supl. 4): 356S-9S.
32. Weitberg AB, Yashar J, Glicksman AS, Posner M, et al. Combined modality therapy for stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1993; 29A (4): 511-5.
33. Murren JR, Ganpule S, Papac R, et al. A phase II trial of mitomycin C, 5-fluorouracil and radiation therapy in the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *Oncol Res* 1993; 5 (2): 53-7.
34. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann-Thorac-Surg*. 1993; 55 (4): 986-9.

35. Goldberg M, Burkes RL. Induction chemotherapy for stage IIIA unresectable non-small cell lung cancer: the Toronto experience and an overview. *Semin Surg Oncol* 1993; 9 (2): 108-13.
36. Rosell R, Gómez-Codina JG, Camps C, et al. A Randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *The New Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
37. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Survival and prognostic factors in resected N2 NSCLC: A study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1441-50.
38. Coleman FP. Primary carcinoma of the lung with invasion of the ribs: Pneumonectomy and simultaneous block resection of the chest wall. *Ann Surg* 1947; 126: 146.
39. Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Treatment of bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Surg Clin NA* 1987; 67: 959-64.
40. Burt ME, Pomeranz AH, Bains MS, et al. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin NA* 1987; 67: 987-1000.
41. Knights EM. Metastatic tumors of the brain and their relation to primary and secondary pulmonary cancer. *Cancer* 1954; 7: 259.
42. Magillan D.J. Treatment of lung cancer metastatic to the brain. *Surg Clin NA* 1987; 67: 1073-80.
43. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Special Treatment Issues. *Chest* 2003; 123: 244-58.
44. Detterbeck FC, Bleiweis MS, Ewend MS. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. Detterbeck FC, Ribera MP, Socinski MA, et al. eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia PA: WB Saunders, 2001. p. 326-38.
45. Porte H, Siat J, Guibert B, et al: Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: A multiinstitutional study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981-5.
46. Pham DT, Dean DA, Detterbeck FC. Adrenalectomy as the new treatment paradigm for solitary adrenal metastasis from lung cancer. Paper presented at: The Society of Thoracic Surgeons Thirty-Seven Annual Meeting Jan 30, 2001, New Orleans, LA.
47. Daniel TM, Kern JA, Tribble CG, et al. Thoracoscopic surgery for diseases of the lung and pleura. *Ann Surg* 1993; 217 (5): 566-75.
48. MJ Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopic for the diagnosis of the Indeterminate Solitary Pulmonary Nodule. *Ann Thor Surg* 1993; 56: 825-32.
49. Sisler GE. Role of video-assisted thoracic surgery. *Chest Surg Clin NA* 1993; 3: 307-17.
50. Mentzer SJ; Reilly JJ; Sugarbaker DJ. Surgical resection in the management of small-cell carcinoma of the lung. *Chest* 1993; 103 (Supl. 4): 349S-51S
51. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 385-93.
52. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resection in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654-8.
53. Moores D, Miller SJ, McKneally MF. Lung cancer: a surgeon's approach. *Curr Probl Surg* 1987; 24: 679-758.
54. Astudillo J, Conill C, Teixidor J, et al. Tamaño tumoral como factor pronóstico en el carcinoma broncogénico. *Arch Broncol* 1990; 26: 64.
55. Duran J, Agüero R, Ondiviela R, et al. Pronóstico de las metástasis ganglionares en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas. *Arch Broncol* 1990; 26: 66.
56. Johnson BE, Grayson Y, et al. Supervivencia a los diez años de los pacientes con carcinoma de pulmón de pequeñas células tratados con quimioterapia combinada con irradiación o sin ella. *J Clin Oncol* 1990; 8: 396-401.
57. Moores D, McKneally MF. Treatment of stage I lung cancer (T1 N0 M0, T2 N0 M0). *Surg Clin of NA* 1987; 67: 937-45.
58. Gonsálvez G, Rodríguez J, Miralles T, Naya JL, De Linera FA. Supervivencia de 197 carcinomas bronquiales no microcíticos tratados con neumectomía. *Arch Broncol* 1990; 26: 66.
59. Jensik RJ, Faber LP, Cittle CF. Segmental resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 475.
60. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 391-400.
61. Padilla J, García A, Pastor J, et al : Factores pronósticos y supervivencia en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas T1N0M0. *Cir Esp* 1994; 351-4.
62. Scott WJ, Howington J, Movsas B. Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 188-201S.
63. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIa non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 202-20.
64. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of satage IIIb non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 221-5.
65. Diez M, Torres AJ, Pollan A, et al. Prognostic significance of serum CA 125 antigen assay in non-small cell lung cancer patients. *Cancer* 1994; 5: 1368-76.
66. Diez M, Torres AJ, Ortega MD, et al. Value of serum neuron-specific enolase in non-small cell lung cancer. *Oncology* 1993; 50: 127-31.

Historia cronológica del tratamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña

H. H. HANSEN

Departamento de Oncología. The Finsen Center. National University Hospital. Copenhagen, Dinamarca

RESUMEN

En 1926, el cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) fue reconocido por vez primera como una entidad de enfermedad maligna, diferente a todos los demás tipos de cáncer pulmonar.

CPCP es responsable del 15-25% de todos los cánceres pulmonares y >95% de los CPCP son debidos al tabaquismo.

En la gran mayoría de los pacientes, el carcinoma de célula pequeña es caracterizado por una temprana y extensiva diseminación y por una variedad de síndromes paraneoplásticos, mediados más frecuentemente por la producción de hormonas polipéptidos.

El tratamiento sistémico en combinación con agentes citotáticos es el tratamiento de elección, inicialmente desarrollado a finales de los 60 seguido por varias modificaciones desde entonces. CPCP es muy quimiosensible y se obtiene una respuesta objetiva en más del 80% de los pacientes, pero a menudo con progresión tras 6 a 12 meses.

En pacientes con enfermedad locoregional, el tratamiento incluye terapia de irradiación torácica combinado con quimioterapia concurrente –frecuentemente cisplatina y etoposida. Después de la publicación de un metaanálisis en 1999 que demostró un aumento en la tasa de supervivencia de 3 años, de 15,3 a 20,7%, a los pacientes que logran una remisión completa se les aplica irradiación cerebral profiláctica.

Las futuras estrategias terapéuticas se basan en el incremento de los conocimientos sobre las propiedades biológicas de CPCP, siendo el objetivo las señales anormales de factores de crecimiento.

Palabras clave: Carcinoma de célula pequeña. Irradiación cerebral profiláctica. Antecedentes –cáncer de pulmón. Irradiación torácica. Estadificación.

El carcinoma de pulmón de célula pequeña fue descrito por primera vez como una enfermedad maligna diferenciada de otros tipos frecuentes de cáncer de pulmón en 1926 por W.G. Barnard con el nombre de “sarcoma de célula en grano de avena del mediastino” (1). El término

ABSTRACT

Small cell lung cancer (SCLC) was first recognized as a distinct malignant disease entity, different from the other types of lung cancer, in 1926.

SCLC accounts for 15-25% of all lung cancers and >95% of SCLC is attributable to cigarette smoking.

Small cell carcinoma is characterized by early and widespread dissemination in the vast majority of patients and a variety of paraneoplastic syndromes, most frequently mediated by production of polypeptide hormones.

Systemic treatment with a combination of cytostatic agents is the cornerstone of treatment, initially developed in the late 1960's followed by various modifications since then. SCLC is very chemosensitive and objective response occurs in >80% of the patients, but often with progression after 6-12 months.

For patients with locoregional disease, the treatment includes thoracic irradiation therapy combined with concurrent chemotherapy –often cisplatin and etoposide. In patients achieving a complete remission, prophylactic brain irradiation is added –after a meta-analysis published in 1999 showed an increase in 3-year survival rate from 15.3 to 20.7%.

Future therapeutic strategies are based on increased knowledge of the biologic properties of SCLC, especially with specific growth factors signalling abnormalities being the target.

Key words: *Small cell carcinoma. Prophylactic brain irradiation. History -lung cancer. Chest irradiation. Staging.*

“célula en grano de avena” se acuñó por el parecido de las células tumorales con los granos de avena y este nombre ha acompañado a la enfermedad desde entonces. Mucho tiempo después, Härtling and Heese (2) describieron un cuadro pulmonar crónico fatal que constituía una

enfermedad profesional endémica en la región montañosa de las minas de Schneeberg en Sajonia, con el nombre de "bronchialkatharr". Los autores concluyeron que la enfermedad estaba causada por largos años de exposición al arsénico y a otros metales. En 1917, la enfermedad de los mineros resultó ser un cáncer de pulmón, presumiblemente un cáncer de pulmón de célula pequeña, ocasionada por la exposición a radiación en las minas, como posteriormente demostraron Saccomanni y cols. (3) en estudios realizados en las minas de plata en Colorado.

La clasificación histopatológica del cáncer de pulmón de célula pequeña ha evolucionado desde entonces, primero con la clasificación en 1962 de Kreiberg (4) que distinguía dos tipos de CPCP: carcinoma de célula de grano de avena y carcinoma de célula fusiforme. En 1967, la clasificación de la OMS (revisada en 1981) distinguía 4 tipos: carcinoma de célula de grano de avena, carcinoma de célula fusiforme, carcinoma de célula intermedia y carcinoma combinado de célula de grano de avena. En 1988, el panel de patología del IASLC recomendó que los términos "carcinoma de célula de grano de avena" y "carcinoma de célula intermedia" fueran sustituidos por: "carcinoma de célula pequeña" y los dos tipos: "carcinoma mixto de célula pequeña/célula grande" y "carcinoma combinado de célula pequeña". La última clasificación que ha hecho la OMS de los tumores de pulmón y pleura ha simplificado las cosas todavía más, con la eliminación del "carcinoma mixto de célula pequeña/célula grande" (5).

El cáncer de pulmón de célula pequeña representa entre el 15 y el 25% de todos los cánceres de pulmón. Cerca del 98% del CPCP se atribuye al tabaco, mientras que los restantes casos se deben presumiblemente a factores ambientales o genéticos. Su incidencia se ha mantenido bastante estable en la mayoría de los países en las últimas décadas, aunque apreciándose una ligera disminución entre la población masculina de algunos países.

Comparado con los otros tipos de cáncer de pulmón, el CPCP se caracteriza clínicamente por su elevada propensión a invadir órganos como los ganglios linfáticos, la médula ósea, el cerebro, el hígado, etc. desde el mismo momento del diagnóstico (6). Además, los pacientes con CPCP suelen presentar distintos síndromes paraneoplásicos, casi siempre mediados por la producción de hormonas polipeptídicas, como la hormona adrenocorticotropa y la vasopresina. Por otra parte, el síndrome degenerativo del cerebro y el cerebelo se asocia a la formación de anticuerpos (anti-Hu) que establecen reacciones cruzadas tanto con células pequeñas como con el sistema nervioso central.

Desde el punto de vista clínico, el CPCP es, por tanto, mucho más agresivo y se propaga con mucha más rapidez para formar metástasis que los demás tipos histológicos. En los pacientes que no reciben tratamiento, la mediana de la supervivencia es de 2 a 4 meses.

Debido a la tendencia que tiene esta enfermedad a propagarse, la piedra angular de su tratamiento es la quimioterapia combinada, que empezó a desarrollarse en torno a 1970 después de haberse demostrado que el CPCP era más sensible a los agentes citostáticos que otros tipos histológicos de cáncer de pulmón. Desde entonces, se ha producido un modesto progreso (Tabla I) con la incorporación a finales de los años ochenta de la radiación del tórax

TABLA I
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA. CRONOLOGÍA 1969-2003

Periodo	Tratamiento	Supervivencia*	
		Mediana	2 años
Antes de 1969	Ningún tratamiento	2-3	0
1969	Monoterapia	4	0-2
1970-80	QT combinada	9-12	2-15
1980-90	QT combinada	10-15	5-20
1990-2003	+ RT de tórax + ICP	10-18	5-25

*dependiente del estadio

y la irradiación craneal preventiva como parte del tratamiento global de los pacientes que presentan enfermedad localizada. Actualmente se obtienen con frecuencia unas tasas de respuesta del 80-90%, pero la enfermedad sigue siendo fatal en más del 90% de todos los pacientes (6).

Antes de iniciar el tratamiento hay que realizar un estadiaje correcto de los pacientes. Dicho estadiaje se realiza aplicando el sistema de dos estadios que fue desarrollado por el *Veterans Administration Lung Group* de Estados Unidos a finales de los años sesenta y que distingue entre enfermedad localizada y enfermedad diseminada. Los pacientes con enfermedad localizada tienen afectado exclusivamente el hemitórax ipsilateral, pudiendo ser abarcada la zona afectada por el mismo campo de radiación. La enfermedad diseminada se define por la presencia de enfermedad metastásica manifiesta. La mayoría de los grupos internacionales excluyen a los pacientes con enfermedad localizada, afectación de los ganglios hiliares o supraclaviculares contralaterales o derrames pericárdicos o pleurales malignos, de los estudios clínicos del CPCP en estadio localizado. En los últimos años, se ha tendido a aplicar el sistema de estadiaje TNM también al CPCP.

Con respecto a la evaluación del paciente, el IASLC elaboró un conjunto de directrices internacionales en el III Seminario internacional sobre el cáncer de pulmón de célula pequeña celebrado en 1989 (Tabla II) (7). Desde entonces, suele realizarse una exploración TAC del tórax y la parte superior del abdomen que abarque la totalidad del hígado y las glándulas adrenales, además de realizar una exploración TAC y obtener imágenes por resonancia magnética del cerebro siempre que se considere la radiación del tórax con fines curativos y la irradiación craneal profiláctica (ICP). En dos estudios recientes se ha referido la utilidad de la exploración mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) en pacientes con CPCP, pero por ahora no se realiza esa exploración de manera rutinaria. También se están considerando otros procedimientos como la evaluación inmunohistoquímica de la médula ósea utilizando anticuerpos monoclonales. Debe decirse, asimismo, que se han desarrollado medidas para detectar células CPCP en la sangre periférica mediante técnicas RT-PCR para neuropéptidos expresados y para mutaciones de P-53, pero todavía no se sabe qué repercusión clínica tendrán estos métodos (8).

TABLA II
PROCEDIMIENTOS DE ESTADIAJE RECOMENDADOS PARA EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA

Procedimiento	Práctica clínica		Estudio clínico
	Modalidad de tratamiento local considerado		
	No	Sí	
<i>Procedimientos generales</i>			
Historia clínica	+	+	+
Exploración física	+	+	+
Recuentos sanguíneos	+	+	+
Bioquímica sérica	+	+	+
Documentación citológica o histológica de CPCP	+	+	+
<i>Procedimientos para la enfermedad localizada</i>			
Radiografía de tórax	+	+	+
TC de tórax	-	-	+ ^a
Fibrobroncoscopia	-	-	+ ^b
Mediastinoscopia	-	-	+ ^c
Citología de derrame	-	-	+
Citología de ganglio supraclavicular	-	-	+ ^d
<i>Procedimientos para la enfermedad diseminada</i>			
Hueso:			
Exploración de huesos	-	+ ^e	+
Radiografías de huesos	-	+ ^f	+ ^f
Hígado y órganos retroperitoneales:			
Ultrasonidos o TC abd.	-	+ ^e	+
Aspirado/biopsia con aguja fina	-	+ ^e	+
Médula ósea:			
Aspirado y biopsia	-	+ ^e	+
Cerebro: TC	-	+ ^e	+

^a: Especialmente para el estudio de pacientes con enfermedad localizada

^b: Si se prevé el uso de broncoscopia al repetir el estadiaje, se considera resección quirúrgica de la enfermedad localizada o no se puede establecer el diagnóstico.

^c: Sólo si el cirujano lo necesita como preparación para el procedimiento quirúrgico.

^d: Si los resultados son dudosos y la obtención de un resultado positivo influye en el tratamiento.

^e: Si una de las pruebas da positivo, puede interrumpirse cualquier otra evaluación.

^f: Sólo en áreas de mayor absorción en la exploración ósea.

Debido a la rápida propagación de la enfermedad en la gran mayoría de los pacientes, el tratamiento sistémico constituye la base del tratamiento del CPCP. En los raros casos de carcinoma de célula pequeña que se diagnostican en el estadio I, puede considerarse una resección quirúrgica seguida siempre de tratamiento sistémico. La sensibilidad del CPCP a los agentes citostáticos ya fue demostrada en los primeros estudios de agentes citostáticos para el cáncer de pulmón realizados en 1958 por Karnofsky y cols., quienes observaron que cuatro de cada siete pacientes con carcinomas "anaplásicos" respondían al tratamiento con mostaza nitrogenada como agente único (9). Posteriormente, los estudios de Green y cols. del V.A. *Lung Cancer Study Group* de Estados Unidos (10) y un estudio austríaco a más pequeña escala de Kokron y cols. (11) demostraron que el tratamiento con agentes alquilantes (ciclofosfamida o ifosfamida) era estadísticamente superior al placebo (Tabla III).

La quimioterapia combinada del CPCP se consideró por primera vez a finales del decenio de 1960 en una época en la que ya se conocía la especial sensibilidad del CPCP comparado con otros tipos celulares del cán-

cer de pulmón. Los primeros estudios no fueron aleatorizados, pero en seguida se realizaron estudios aleatorizados para demostrar que la quimioterapia combinada era mejor que la monoterapia (Tabla IV). Los estudios se realizaron con agentes citostáticos clásicos como ciclofosfamida, metrotexato, vincristina y CCNU. Estos agentes fueron sustituidos más adelante por otros agentes muy activos frente al CPCP, como los derivados de la epidofilotoxina (etopósido, tenipósido) y los análogos del platino (cisplatino, carboplatino).

En los años ochenta, las combinaciones de ciclofosfamida, doxorubicina (adriamicina®), vincristina o etopósido con cisplatino fueron las utilizadas con más frecuencia. Ninguna otra quimioterapia combinada ha demostrado claramente ser superior a cualquiera de esos tratamientos, salvo un par de excepciones recientes.

Un reciente estudio aleatorizado y controlado del tratamiento curativo con quimiorradiación ha demostrado que la combinación de etopósido y cisplatino es superior a la antraciclina. En el estudio de Sundström y cols. (16), las medianas de la supervivencia fueron de 14,5 y 9,7 meses en los grupos tratados con etopósido + platino frente a

TABLA III

ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS DE QUIMIOTERAPIA PARA EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULA PEQUEÑA

Fármaco	Nº pacientes	Mediana de supervivencia (semanas)	% supervivencia a 1 año	Tasa de respuesta	Mediana de la duración de la respuesta (semanas)	Ref.
Placebo frente a CTX	87	6*	3	—	—	Green y cols. (10)
	57	16*	8	—	—	
Placebo frente a isofosfamida	17	13	5	0	—	Kokron y cols. (11)
	17	22	5	47	21	

*p=0,0005

TABLA IV

ENSAYOS CLÍNICOS DE QUIMIOTERAPIA PARA EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULA PEQUEÑA

Fármaco	Nº pacientes	Mediana de supervivencia (semanas)	% supervivencia a 1 año	Tasa de respuesta	Mediana de la duración de la respuesta (semanas)	Ref.
TCTX+MTX frente a CTX+CCNU+MTX	29	23	8	38	22	Hansen y cols. (12)
CTX frente a CTX+CCNU	118	17	< 15	22**	12	Edmonson y cols. (13)
CTX frente a CTX+ADM+DTIC	110	20	< 20	43**	15	Loewenbraun y cols. (14)
CTX	34	18	12	12	—	
CCNU+CTX+MTX frente a CTX+CCNU+MTX+VCR	217	31	20	57	—	Hansen y cols. (15)
52	25*	9	75	16*		
53	33*	28	78	24*		

*p = 0,005; **p = 0,002

9,7 meses en los grupos tratados con ciclofosfamida + epirubicina y vincristina. Las probabilidades de supervivencia a dos y cinco años fueron del 25% y el 10%, respectivamente, en el grupo tratado con EP, comparado con el 8% y el 3% en el grupo tratado con CEV. Las combinaciones de etopósido y cisplatino produjeron menos toxicidad que el tratamiento con antraciclinas o ciclofosfamida.

En los estudios aleatorizados prospectivos realizados en pacientes con enfermedad avanzada, la sustitución de etopósido por irinotecan combinado con cisplatino consiguió una mejora significativa de la probabilidad de supervivencia a un año (17).

En los últimos diez años, los tratamientos sistémicos del CPCP han mejorado sólo modestamente, pese a la exploración de varios agentes citostáticos nuevos, la administración de tratamientos más intensivos, con dosis más altas o a intervalos más cortos con o sin factores de crecimiento, la administración de dosis altas con trasplante de médula ósea, o la administración de quimioterapia alternativa o secuencial con diferentes combinaciones de fármacos.

RADIOTERAPIA

Desde hace tiempo se sabe que el CPCP exhibe una respuesta clínica a la radiación, y la irradiación *in vitro* de estirpes celulares del CPCP ha demostrado que éstas son más sensibles a la radiación que las de los otros grandes tipos histológicos de cáncer de pulmón. Algunos estudios realizados en los años setenta compararon la quimioterapia como tratamiento único frente a la radioterapia torácica en pacientes con enfermedad localizada. El metaanálisis reveló que la adición de la radioterapia torácica aumentaba la probabilidad de supervivencia a los 3 años del 8,9 al 14,3%, lo que suponía una mejora absoluta del 5% y una mejora relativa cercana al 15% (18). Desde entonces, la principal cuestión relacionada con la radiación del tórax ha sido la manera de integrarla mejor con la quimioterapia y definir el fraccionamiento óptimo de la radiación total y el volumen irradiado. La revisión de los estudios aleatorizados indica que, aparentemente, la quimioterapia simultánea a la radioterapia torácica consigue mejores resultados que cuando la segunda se administra

después de la primera. Sigue sin saberse si la radioterapia precoz es mejor que la radioterapia tardía, aunque algunos de los estudios –pero no todos– parecen decantarse a favor de la radioterapia precoz. Los últimos estudios realizados han explorado en su mayoría el efecto del uso de dosis más altas de radiación y de radioterapia fraccionada administrando dos fracciones al día en lugar de una.

Dos estudios prospectivos han comparado la radioterapia administrada dos veces al día frente al fraccionamiento diario tradicional, pero los resultados son contradictorios (19,20).

IRRADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA

Las metástasis cerebrales son frecuentes en el CPCP y los pacientes que consiguen una remisión completa al terminar la quimioterapia tienen un riesgo acumulado del 50-60% de desarrollar metástasis cerebrales y la quinta parte de esas metástasis serán el único sitio de recidiva de la enfermedad. La idea de administrar dosis moderadas de irradiación a pacientes sin afectación detectable del SNC para erradicar una enfermedad metastásica oculta se propuso por primera vez en 1975 (21). La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes que exhibieron una respuesta completa al término de la quimioterapia se redujo significativamente cuando el paciente se sometió a radiación craneal (24–36 Gy) como medida preventiva, pero el efecto positivo observado en la supervivencia global no fue estadísticamente significativo en la mayoría de los estudios clínicos. Este problema quedó resuelto gracias a un metaanálisis publicado en 1999 de los datos sobre la supervivencia de los pacientes recidivantes que abarcó 7 estudios aleatorizados y un total de 987 pacientes (22). El 86% de los pacientes presentaban enfermedad localizada y la incidencia acumulada de metástasis cerebral tres años después de la aleatorización fue del 30% en el grupo que recibió ICP comparado con el 59% en el grupo de control. El riesgo de mortalidad se redujo un 16% ($p < 0,01$) en el grupo que recibió ICP, lo que supuso un aumento de la probabilidad de supervivencia a 3 años del 15,3 al 20,7%. La mejora de la supervivencia se constató al cabo de un año y la diferencia entre las curvas de Kaplan Meyer persistió más de 6 años. Desde entonces, parece razonable incluir la irradiación profiláctica como parte del tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña localizado y de los pacientes con enfermedad diseminada que presentan metástasis aisladas y consiguen una remisión completa. No obstante, siguen sin resolverse algunas cuestiones relacionadas con la ICP, como la frecuencia, la dosis y la selección de los pacientes.

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA RECIDIVANTE

Por desgracia, más del 90% de los pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña sufren una recidiva y su posible tratamiento depende del sitio anatómico de la recidiva, la sintomatología y los tratamientos que haya recibido pre-

viamente. No existe un único tratamiento ni unas directrices únicas para el tratamiento de los pacientes recidivantes. Las recidivas localizadas en pacientes que no han recibido radiación torácica previa se tratan mejor con radioterapia paliativa. Las recidivas ocurridas a los 3 meses en pacientes que responden inicialmente a tratamiento con platino deben recibir otro segundo tratamiento idéntico al primero. Las tasas de respuesta esperadas varían entre el 40 y el 60%. En los demás casos, el tratamiento de elección será la quimioterapia combinada con, por ejemplo, ciclofosfárida, doxorubicina, vincristina, o quimioterapia con topotecan como agente único, obteniéndose unas tasas de respuesta del 20% (23). En los pacientes con factores asociados a un mal pronóstico, como un estado funcional III-IV, afectación del hígado y de la médula ósea o enfermedades comórbidas concomitantes graves, la dosis de quimioterapia debe reducirse.

Todos los resultados terapéuticos presentados se basan en estudios clínicos, pero también en los informes de estudios de población realizados en Francia y Norteamérica se observa una mejora, aunque sea modesta, pese a que la supervivencia a 5 años sigue siendo inferior al 10% (24).

PERSPECTIVAS FUTURAS

En los últimos tiempos hemos realizado importantes avances en nuestro conocimiento de la biología del cáncer de pulmón y ahora conocemos mejor las propiedades genéticas y biológicas específicas de los distintos tipos de cáncer de pulmón que pueden servir para elegir mejor el tratamiento que la histología convencional. Algunos factores de crecimiento indicativos de anomalías constituyen el objetivo de muchos de los nuevos tratamientos y, además, se están desarrollando terapias génicas basadas en la expresión de antígenos. Es de esperar que los descubrimientos realizados en el laboratorio se trasladen a la práctica clínica y puedan mejorar el panorama terapéutico general para los pacientes con CPCP, que tanto lo necesitan. El cáncer de pulmón, y especialmente el CPCP, es el más fácil de prevenir de todos los cánceres más frecuentes y la lucha contra el tabaco sigue siendo la principal vía para reducir la mortalidad causada por esta enfermedad. Por fortuna, la OMS y la CEE han redoblado recientemente sus esfuerzos contra el tabaco. Como declaró el antiguo director de la OMS, Gro Harlem Brundtland: “El tabaco es un asesino; no debe anunciarse, subvencionarse ni rodearse de atractivo.” Lamentablemente, las iniciativas mundiales para controlar el tabaco se están desarrollando con mucha lentitud.

CORRESPONDENCIA:

Heine H. Hansen
Department of Oncology
The Finsen Center
National University Hospital
9 Blegdamvej, DK 2100
Copenhagen, Dänemark

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnard WG. The nature of the oat-celled sarcoma of the mediastinum. *J Pathol Bacteriol* 29; 241-244, 1926.
2. Härting FH, Hesse W. Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben“ *Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin* 1879; 30; 300, 1879 and 1879; 31: 109-12.
3. Archer VE, Saccomanno G, Jones JH. Frequency of different histologic types of bronchogenic carcinoma as related to radiation exposure. *Cancer* 1974; 34: 2056-60.
4. Kreyberg L. Histological typing of lung tumors. World Health Organization, 1967.
5. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumours, ed. 3. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
6. Hansen HH. Management of small-cell cancer of the lung. *Lancet* 1992; 339: 846-9.
7. Hansen HH, Kristjansen PEG, eds. Management of small cell lung cancer. Oxford: Elsevier, 1989.
8. Hansen HH, Bunn PA. Lung Cancer Therapy. Annual 3. London: Martin Dunitz, 2003 (In press).
9. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948:
10. Green RA, Humphrey E, Close H, et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Amer J Med* 1969; 46: 516-24.
11. Kokron O, Titscher R, Micksche M et al. Klinische erfahrungen mit holoxan beim kleinzelligen bronchuskarzinom. *Oesst Z Onkol* 1978; 4: 103-6.
12. Hansen HH, Selawry OS, Simon R, et al. Combination chemotherapy of advanced lung cancer. A randomized trial. *Cancer* 1976; 38: 2201.
13. Edmonson JH, Lagakos S, Selawry OS, et al. Cyclophosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 925-32.
14. Lowenbraun S, Bartolucci QA, Smalley R, et al. The superiority of combination chemotherapy vs. single agent chemotherapy in small cell carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 406-13.
15. Hansen HH, Dombernowsky P, Hansen M, Hirsch F. Chemotherapy of advanced small-cell anaplastic carcinoma: superiority of a four-drug combination to a three-drug combination. *Ann Intern Med* 1978; 89: 177-81.
16. Sundström S, Bremnes RM, Kaasa S, Aamdal S. Cisplatin and etoposide (EP-regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine (CEV-reigmen) in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *Eur J Cancer* 2001; 37: (Supl. 6): S153 (Abst 556).
17. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
18. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
19. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice daily compared with once daily radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
20. Sloan JA, Bonner JA, Hillman SL, et al. A quality-adjusted reanalysis of a phase III trial comparing once-daily thoracic radiation vs. twice-daily thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 371-82.
21. Hansen HH. Should initial treatment of small cell carcinoma include systemic chemotherapy and brain irradiation? *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 239-41.
22. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Eng J Med* 1999; 341; 476-84.
23. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114-22.
24. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al. Long-term survival in small cell lung cancer: Post-treatment characteristics in patients surviving 5-18+ years: An analysis of 1714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1215-20.