



ESTADIOS PRECOCES (I Y II). PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA

Dolores Isla Casado

Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

Los estadios I y II de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representan menos del 20-25% del total, y su tratamiento de elección es cirugía. Su supervivencia resulta pobre, del 40-50% a los 5 años tras resección quirúrgica completa, y depende fundamentalmente del estadio patológico, pero incluso para el estadio IA es de sólo dos tercios ⁽¹⁻²⁾. Los determinantes pronósticos más importantes en estos estadios precoces son el tamaño del tumor 1º y la afectación ganglionar ⁽³⁾. La identificación de marcadores biológicos con influencia pronóstica es un área de investigación de gran interés en la actualidad.

La mayoría de las recidivas se producen en los 2 primeros años tras la cirugía y fundamentalmente a distancia (>75%). En estos estadios precoces se ha demostrado la existencia de micrometástasis en ganglios linfáticos y en médula ósea por técnicas de inmunohistoquímica, con impacto negativo en la supervivencia ⁽⁴⁻⁶⁾. También la detección de DNA tumoral circulante corrobora la naturaleza sistémica de esta enfermedad ⁽⁷⁾. Son muchos los estudios que han demostrado que el tratamiento quimioterápico en CPNM es efectivo en enfermedad avanzada y localmente avanzada. Su administración en estadios precoces quedaría por todas estas razones justificada.

ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La terapia adyuvante en estadios precoces de CPNM ha sido considerada como una opción atractiva ya que, tras la resección quirúrgica completa, la carga tumoral sería teóricamente mínima conteniendo también pocos clones celulares resistentes.

Por otro lado, el estadiaje patológico nos permite predecir mejor el pronóstico así como comparar más precisamente los resultados de los tratamientos entre los diferentes estudios realizados.

Durante las últimas décadas han sido evaluadas ampliamente este tipo de terapias sin haberse demostrado todavía un impacto relevante en la supervivencia.

Los resultados del meta-análisis publicado en 1995 ⁽⁸⁾ con los datos de 25 años de tratamiento adyuvante procedentes de 14 estudios que incluían 4.357 pacientes, indicaban una pequeña reducción en la mortalidad para quimioterapia basada en cisplatino (sin embargo para las terapias con agentes alquilantes en monoquimioterapia se producía incluso una disminución de la supervivencia a 5 años del 5%, $P=0.005$). En 1.394 pacientes que recibieron combinaciones con cisplatino participando en estudios randomizados con brazo control de sólo cirugía, las diferencias de supervivencia fueron de 3% a 2 años y 5% a 5 años, no estadísticamente significativas ($P=0.08$).

Estos ensayos adolecían de varias deficiencias:

- Escaso nº de pacientes, lo que hace que tuvieran una potencia reducida para la detección de diferencias estadísticas.
- Los grupos de pacientes incluidos presentaban unas características muy heterogéneas, con importantes diferencias pronósticas.

- Los regímenes de quimioterapia empleados eran menos activos que los que disponemos en la actualidad.
- La pobre tolerancia al tratamiento (sobre todo toxicidad gastrointestinal 2ª al cisplatino) condicionó una menor cumplimentación de la terapia programada (aproximadamente sólo el 60%), siendo la dosis e intensidad del tratamiento insuficientes.
- Diseño incorrecto de muchos de los ensayos que dificulta su interpretación.

Todas estas razones han podido condicionar la sólo existencia de una tendencia a la mejora de la supervivencia, de modo que actualmente no podemos considerar todavía la quimioterapia adyuvante en estadios precoces como tratamiento standard, sino sólo dentro de ensayos clínicos.

Tanto la quimioterapia (que incluya nuevos fármacos) como las medidas de soporte y las técnicas quirúrgicas han mejorado, y podemos pensar que tal vez también los resultados. Por ello, es necesario la realización de estudios randomizados a gran escala bien diseñados con suficiente potencia estadística para poder demostrar un beneficio en la supervivencia. Existen varios ensayos en marcha y otros ya cerrados llevados a cabo en la década pasada, y todos ellos con combinaciones basadas en cisplatino.

El Eastern Cooperative Oncology Group ha publicado los resultados de un estudio randomizado (INT 0116)⁽⁹⁾ realizado entre 1991 y 1997 en 488 pacientes sometidos a resección quirúrgica completa con estadio II ó IIIA que recibieron quimioterapia con CDDP (60 mg/m² d 1) + VP-16 (120 mg/m² d 1-3) x 4 ciclos concurrente con radioterapia (50.4 Gy/28 fracciones de 1.8 Gy) vs radioterapia sólo. La toxicidad (sobre todo hematológica) fue mayor en el grupo de quimiorradioterapia condicionando que un 31% de pacientes no pudieran completar todo el tratamiento quimioterápico. Los resultados de supervivencia (medianas de 38 v 39 meses, P=0.56, y a 3 años 52% vs 50%) y los patrones de recurrencia (12% vs 13% de recidivas locales, P=0.84) fueron prácticamente idénticos para los dos brazos. Tal vez la relativa baja cumplimentación del tratamiento así como el régimen de quimioterapia hayan podido condicionar estos resultados.

Recientemente se han conocido los resultados del estudio ALPI-EORTC⁽¹⁰⁾ que se inició en 1994 y finalizó su reclutamiento en Diciembre-1998, realizado en 1.209 pacientes con estadio I, II y IIIA que eran randomizados a recibir quimioterapia adyuvante con el régimen MVP (mitomicina C/vindesina/cisplatino) o control. La administración del tratamiento radioterápico se indicaba según criterio de cada centro. El cumplimiento del tratamiento quimioterápico se consiguió en 69% de los pacientes. No existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad (HR=0.89) ni en la global (HR=0.94). Se realizó un estudio del significado pronóstico de distintos marcadores moleculares (p53, Ki67 y k-ras) en un subgrupo de pacientes, pero ninguna de estas variables demostraron serlo para supervivencia.

Existen en estos momentos varios estudios en marcha pendientes todavía de conocer sus resultados. Son los siguientes:

1. Estudio IALT (International Adjuvant Lung Trial): estudio mundial que pretende determinar el impacto en la supervivencia de 3-4 ciclos de quimioterapia que incluye cisplatino (80-120 mg/m²/ciclo máximo dosis total de 300-400 mg/m²) y un alcaloide de la vinca (VBL, VDS ó VNR) ó etopósido, comparado con control, en pacientes con estadio I, II ó IIIA completamente resecaados. El estudio comenzó en 1995 y se ha cerrado ya la inclusión de 1.867 pacientes. Los resultados se conocerán en ASCO-2003.
2. Estudio ANITA-1: estudio mundial realizado en 800 pacientes con estadios IB, II y IIIA completamente resecaados, que recibieron 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino + vinorelbina vs control. Está cerrado pendiente de resultados.
3. Estudio BLT (Big Lung Trial): estudio todavía abierto realizado en Reino Unido que pretende incluir 6.500 pacientes con estadio I, II y IIIA que van a recibir quimioterapia basada en cisplatino vs control (4.000 pacientes); y también este tratamiento asociado a radioterapia vs radioterapia (2.500 pacientes). Su reclutamiento está teniendo grandes dificultades.

- 4) Estudio CALGB-9633: estudio realizado en EEUU que en 500 pacientes con estadio T2N0 se administra carboplatino + paclitaxel x 4 ciclos adyuvante vs control. Analiza marcadores moleculares: Her2/Neu, K-ras, Ki67, p53, bcl-2.
- 5) Estudio NCI Canadá BR10: estudio canadiense en el que también participan los grupos ECOG y SWOG, que pretende incluir 600 pacientes con estadios IB y II que van a recibir 4 ciclos de cisplatino + vinorelbina adyuvante vs control. Se estratifican los pacientes según la presencia o ausencia de mutaciones de ras. En este estudio se encuentra todavía abierta su inclusión.

Si los actuales estudios de quimioterapia adyuvante con cisplatino resultan positivos (algunos de ellos vamos a conocer sus resultados próximamente, pero en todo caso se esperan mejoras limitadas), en el futuro los ensayos de quimioterapia adyuvante deberán incorporar nuevos fármacos y, para la identificación de pacientes con alto riesgo de recidiva postquirúrgica, se deberá considerar la determinación de diferentes marcadores genéticos como factores pronósticos de supervivencia.

ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Son muchas las ventajas de la terapia neoadyuvante: efecto sistémico precoz sobre las micrometástasis y también local (mejor resecabilidad), mayor eficacia del tratamiento por su administración precoz en el curso de la enfermedad y por encontrarse la vascularización intacta, valoración real de la eficacia de la quimioterapia, y una mejor tolerabilidad. Estas razones asociadas al elevado índice de recidivas la mayoría a distancia desarrolladas en estadios precoces y a los resultados satisfactorios de la terapia neoadyuvante en estadios III pero poco satisfactorios si adyuvante en estos estadios precoces, han determinado que recientemente se iniciaran diversos estudios con quimioterapia de inducción para este grupo de pacientes.

Se ha realizado en USA el estudio BL0T (Bimodality Lung Oncology Team)⁽¹¹⁾, estudio Fase II en 94 pacientes con CPNM y estadio IB, II y IIIA(T3N1) que incluía realización de mediastinoscopia, que recibieron 2 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel (225 mg/m² d 1) y carboplatino (AUC:6 d 1) cada 21 días seguida de cirugía. Tras la resección completa, los pacientes recibían 3 ciclos de la misma quimioterapia. El cumplimiento del tratamiento neoadyuvante fue muy elevado (96%). La respuesta fue del 56% (6% de respuestas completas patológicas), con un índice de resecciones completas del 86% y una morbi-mortalidad aceptable. Sólo en el 16% de los pacientes el estadio clínico era equivalente con el patológico a pesar de la realización de mediastinoscopia. Se observó una elevada incidencia de recidivas cerebrales (23%). La supervivencia mediana no se había alcanzado, y a 1 año fue del 85%. La supervivencia fue actualizada y se mantenía por encima de controles históricos: a los 2/3 años era de 65%/63%⁽¹²⁾. Como consecuencia de estos resultados, el *North American Intergroup* inicia en Noviembre-1999 un estudio Fase III (Intergroup S9900) para comparar en 600 pacientes cirugía vs quimioterapia de inducción con 3 ciclos de paclitaxel/carboplatino seguida de cirugía.

El estudio Fase III del *French Thoracic Cooperative Group*⁽¹³⁾ compara quimioterapia neoadyuvante con esquema MIC x 2 ciclos seguida de cirugía (N=187) vs cirugía sólo (N=186) en pacientes con CPNM estadios IB-IIIA. Se administraban postoperatoriamente 2 ciclos más si había existido respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, y radioterapia torácica (40 Gy) si pT3 ó pN2. La respuesta a la quimioterapia fue del 64% (11% de respuestas completas patológicas). Las resecciones completas fueron del 92% para el tratamiento combinado respecto del 86% para cirugía sólo. No hubo diferencias en morbi-mortalidad postoperatoria entre ambos brazos. La medianas de supervivencias fueron 37 meses vs 26 meses (P=0.15). Las diferencias de supervivencia se incrementaron desde 3.8% a 1 año a 8.6% a los 4 años (43.9% vs 35.3%). Se observó un beneficio del tratamiento neoadyuvante según el status N que se confinó a N0-1 (RR, 0.68; P=.027), aunque el estudio no fue diseñado para realizar este análisis de subgrupos, habiéndose objetivando diferencias importantes entre el estadiaje clínico y el patológico en el mediastino. La supervivencia libre de enfermedad fue favorable al tratamiento combinado (RR, 0.76; P=.033), mediana de 26.7 vs 12.9 meses. El riesgo de recidivas a distancia fue significativamente menor para el grupo con tratamiento de inducción (RR, 0.54; P=.01).

En la actualidad, se encuentran en marcha varios estudios Fase III que serían la consecuencia de los resultados de estos dos estudios previamente comentados.

En España se está realizando el estudio NATCH (Neo-Adjuvant Carboplatin/Taxol Hope) que se inicia en Abril-2000 en el que también participan otros grupos cooperativos europeos (Suiza, Alemania, Suecia y Portugal), que compara quimioterapia neoadyuvante a cirugía vs adyuvante vs cirugía sólo. Van a ser incluidos 600 pacientes con CPNM estadios IA (>2 cm)-IIIA (T3N1). El régimen de quimioterapia consiste en 3 ciclos de paclitaxel/carboplatino. El objetivo primario de este estudio es la supervivencia. También analiza diversos marcadores genéticos en el tumor y en el DNA del suero a nivel basal, a los 6 y 12 meses, que puedan predecir pronóstico y quimiorresistencia. Actualmente se han incluido 300 pacientes. No se han observado diferencias de toxicidad entre los brazos de quimioterapia, con una respuesta en el brazo de tratamiento neoadyuvante del 67.7%.

En Italia se inicia en Junio-2000 el estudio ChEST (Chemotherapy for Early Stages Trial) en pacientes con CPNM en estadios IB-IIIA(T3N1), que randomiza a recibir quimioterapia con cisplatino/gemcitabina x 3 ciclos seguida de cirugía vs cirugía. Se pretenden incluir 700 pacientes, siendo el objetivo primario de este estudio valorar si el tratamiento quimioterápico neoadyuvante mejora la supervivencia libre a la progresión respecto de cirugía sólo.

Otros estudios en marcha son:

- MRC LU22: realizado en Reino Unido que pretende incluir 450 pacientes con estadios IB-IIIA. Administra quimioterapia neoadyuvante con los regímenes MIP/VIP/NP vs control.
- IFCT-11: Estudio francés que pretende incluir 520 pacientes con estadios I y II. Administra quimioterapia neoadyuvantes con carboplatino/taxol ó cisplatino/gemcitabina vs control.

Algunas de las cuestiones que quedarían todavía pendientes de determinar en relación con el tratamiento de los pacientes con CPNM en estadios precoces serían:

- Necesidad de mayor exactitud en el diagnóstico preoperatorio: papel del PET (detecta 11-14% de metástasis a distancia) y de la Mediastinoscopia.
- Realización de estratificación por estadio clínico en los ensayos.
- Tipo de disección ganglionar mediastínica correcta.
- Análisis de marcadores moleculares con importancia pronóstica.
- Papel de la radioterapia holocraneal profiláctica por la elevada incidencia observada de recidiva cerebral en algunos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Walsh GL, et al. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1995;60:466-72.
2. Jassem J, Skokowski J, Dziadziuszko R, et al. Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 19:1141-6.
3. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111:1710-17.
4. Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B, et al. Immunohistochemical assessment of individual tumor cells in lymph nodes of patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1994; 12:1827-1832.
5. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. Lancet 1996; 347:649-53.
6. Osaki T, Oyama T, Gu C, et al. Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20:2930-2036.
7. Sánchez-Céspedes M, Monzó M, Rosell R, et al. Detection of chromosome 3p alterations in serum DNA of non-small-cell lung cancer patients. Ann Oncol 1998; 9:113-116.
8. 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 randomised clinical trials. Br Med J 1995; 311:899-909.

9. Keller S, 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.
10. Tonato M. Final report of the Adjuvant Lung Project Italy (ALPI): an Italian/EORTC-LCG randomised trial of adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 23 (abstr 1157).
11. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DL, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:429-39.
12. Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, et al. Phase II Bimodality Lung Oncology Team (BLot) trial of induction paclitaxel/carboplatin (PC) in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): effect of number of induction cycles, sites of relapse and survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 323^a (abstr 1288).
13. Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2002;20:247-53.