

Tratamiento actual del carcinoma broncopulmonar no microcítico y nueva clasificación TNM

J. Sánchez de Cos Escuín

Unidad de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

La última versión de la clasificación TNM del carcinoma broncogénico (CB), recientemente adoptada por la UICC, la AJCC y también por la SEPAR¹, además de otros cambios, establece dos nuevos subgrupos (A y B) en los estadios I y II, y reclasifica al subgrupo $T_3N_0M_0$ junto al $T_3N_1M_0$ para formar la categoría IIB. Así, se pretende formar grupos pronósticos más homogéneos, de cara a una estratificación más adecuada de los estadios. Varios grupos, enter ellos el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la SEPAR (GCCB-S), han examinado recientemente la validez pronóstica de las nuevas categorías^{2,3}.

Sin embargo, en los estadios IIIA y IIB siguen coexistiendo conjuntos de situaciones diversas cuya homogeneidad pronóstica es dudosa (p. ej., T_3N_1 con T periférico es muy diferente a T_3N_2 con T central y N masivo, aunque ambos se agrupan en el estadio IIIA). Por otro lado, los T_3N_2 avanzados tal vez tengan peor pronóstico que algunos T_4N_{0-1} , pese a que los primeros pertenecen a un estadio (IIIA) inferior al de los últimos (IIB). Probablemente, es complejo y difícil establecer nuevos subapartados (homogéneos cada uno y diferentes entre sí), por lo que tal vez no estaría justificado sugerir cambios en la clasificación, si se tratase sólo de consideraciones pronósticas. Ocurre, sin embargo, que las nuevas opciones terapéuticas (neoadyuvancia, tratamientos combinados con quimioterapia y radioterapia, etc.), que parecen mejorar los pobres resultados anteriores, se indican en subgrupos que no se corresponden con las categorías de la nueva clasificación TNM. Esta circunstancia favorece la confusión y puede dificultar la indicación del tratamiento más adecuado en cada caso. Por ello, opino que pueden ser útiles los comentarios siguientes, inspirados fundamentalmente en consideraciones terapéuticas.

Las recomendaciones que siguen se basarán en el TNM evaluado mediante los métodos de estadificación previos a la posible intervención quirúrgica o TNM clí-

nico (TNM_c) y, aunque no se pretende discutir aquí tales métodos, sí es conveniente recordar la trascendencia de valorar el estadio N citohistológicamente y del modo más preciso posible (punciones transtraqueales o transtorácicas, mediastinoscopia o mediastinotomía, toracoscopia, etc.)⁴⁻⁶. Otros importantes criterios para decidir el tratamiento, como la edad, el estado general, la comorbilidad y la función cardiopulmonar, no serán objeto de estas recomendaciones.

En los estadios inferiores al III, la cirugía sola es actualmente el tratamiento estándar. Tal vez los ensayos actualmente en curso establezcan en un futuro próximo la conveniencia de añadir poliquimioterapia (PQT) (en situación neoadyuvante o adyuvante)⁷⁻⁹ en algunos de tales estadios, pero de momento no hay evidencia suficiente para apoyar tal opción.

En el estadio IIIA, en el que existe mayor controversia, deberían distinguirse, al menos, dos grados de extensión, aunque en los límites de separación entre ambos no coincidan exactamente todos los grupos¹⁰⁻¹². En las situaciones limítrofes, bastante frecuentes, dicha separación se basará en una evaluación, efectuada por el cirujano, de la probabilidad de resección completa del tumor y de la extensión de la afectación ganglionar mediastínica. Estos grados son:

I. IIIA₁. Se incluyen aquí: *a)* los $T_{1-2}N_2$, con N_2 mínimo (sólo una estación ganglionar, con afectación intranodal, comprobada mediante mediastinoscopia o mediastinotomía, aunque algunos admiten también la posibilidad de más de una estación, siempre mínimamente afectadas)¹⁰, y *b)* los T_3 con T periférico y no extenso (sin invasión de pared torácica lo suficientemente amplia como para ser considerada irreseccable por el equipo quirúrgico) con N_1 o N_2 mínimo podrían ser incluidos en este grupo.

En estos casos, potencialmente reseccables, aunque de pronóstico dudoso o pobre^{2,11}, hay ya algunas evidencias de que el tratamiento neoadyuvante con PQT mejora la supervivencia^{13,14}, por lo que, pese a quedar aún por precisar ciertos aspectos (papel de la radioterapia, pauta y dosis de PQT, etc.), es una opción recomendable¹⁵. En cualquier caso, esta estrategia terapéutica debería practicarse sólo por grupos experimentados, con

Correspondencia: Dr. J. Sánchez de Cos Escuín.
Santa Joaquina de Vedruna, 6E, 1.º 1. 10001 Cáceres.

Recibido: 7-7-98; aceptado para su publicación: 1-9-98.

(Arch. Bronconeumol 1999; 35: 94-96)

estrecha colaboración entre clínicos y cirujanos, que dispongan de los medios necesarios y de protocolos detallados de estadificación y de evaluación de la respuesta al tratamiento de inducción. La discusión de tales procedimientos, así como de las diversas pautas de inducción (tipo de PQT y adición o no de radioterapia), no será objeto de estos comentarios.

2. IIIA₂. Se incluyen: a) los T₃N₂ con N₂ mínimo y T₃ extenso (invasión masiva de pared torácica en los periféricos, con infiltración costal o de los planos musculares lo suficientemente extensa como para que el equipo quirúrgico considere irreseccable el tumor; infiltración difusa a menos de 2 cm de la carina traqueal, en los centrales)¹², y b) los T₁₋₃N₂ con N₂ masivo (múltiples estaciones ganglionares detectadas por radiografía de tórax y tomografía axial computarizada [TAC], y confirmadas por mediastinoscopia).

En estas situaciones, es muy improbable la resección completa. Aunque hasta hace pocos años, el tratamiento estándar era la radioterapia, en la actualidad debe considerarse como tal a la modalidad combinada (quimio y radioterapia). Si bien las pautas concurrentes parecen proporcionar supervivencias más largas que las secuenciales, también su toxicidad es mayor¹⁶⁻¹⁸ y todavía no está establecido definitivamente el mejor esquema de combinación, pero hay amplio acuerdo en que cualquiera de ellos mejora los resultados de la radioterapia sola^{5,18-21}.

En el estadio IIIB, el tratamiento será el mismo que en los IIIA₂, salvo en algunos subapartados en los que no está indicada la radioterapia, a saber: a) los tumores con derrame pericárdico o pleural (para algunos esta situación debería catalogarse como M₁)²², y b) los casos con afectación esofágica, sobre todo si ésta es extensa, probablemente también deban excluirse de radioterapia por el elevado riesgo de desarrollar una esofagitis grave^{17,18}. Estos subgrupos, al igual que aquellos con estadio IV, podrían ser candidatos a PQT⁵.

Aunque en algunos subgrupos de los estadios IIIA₂ y IIIB de mejor pronóstico (T₄N₀₋₁) diversos autores propugnan un tratamiento triple o trimodal (quimiorradioterapia neoadyuvante más cirugía)^{12,23}, la superioridad sobre el tratamiento bimodal (sólo quimiorradioterapia) está por demostrar²⁴ y, mientras esto no ocurra, en general, dada la menor complejidad y menor mortalidad en relación con el tratamiento^{23,25}, parece preferible recomendar este último. En la tabla I, se resumen estas recomendaciones.

Por último, merece comentario la situación, bastante común, en la que, durante el acto quirúrgico o después del examen patológico, se comprueba un estadio TNM (TNM_{qp}) más avanzado que el TNM_c, según el cual se planeó el tratamiento (p. ej., TNM_c = IIA o IIB y TNM_{qp} = IIIA₁ o superior). Ha habido varios ensayos aleatorizados sobre tratamiento adyuvante con PQT que se han aplicado a grupos heterogéneos de pacientes, casi siempre en estadios I, II y III, tras aparente resección completa²⁶⁻²⁹, aunque uno de ellos se limitó a los casos incompletamente reseccionados²⁷ y comparó el tratamiento combinado (quimiorradioterapia) frente a la ra-

TABLA I
Carcinoma broncogénico. Estadio TNM_c y tratamiento

Estadio	Subgrupos TNM	Tratamiento
IA, IB, IIA, IIB	Todos	Cirugía
IIIA	T ₁₋₂ N ₂ * T ₃ *N ₁ * T ₃ *N ₂ * T ₃ *N ₂ * T ₁₋₃ N ₂ **	Tratamiento neoadyuvante (al menos PQT, seguida de cirugía)
IIIB	T ₄ *, cualquier N, cualquier T, N ₃	PQT + radioterapia
IV	T ₄ *, cualquier N M _{≥1}	PQT

N₂*: N₂ mínimo; N₂** : N₂ no mínimo (véase texto); T₃*: T₃ no extenso; T₃** : T₃ extenso (véase texto); T₂*: sin derrame pleural ni pericárdico, ni afectación esofágica extensa; T₄** : con derrame pleural y/o pericárdico y/o afectación esofágica extensa; PQT: poliquimioterapia.

dioterapia sola. Los resultados han sido dispares y es necesario esperar la terminación de algunos ensayos más amplios actualmente en curso. Hay que decir que en los primeros estudios se observó un bajo grado de cumplimiento de la pauta adyuvante (alrededor del 50%); tal vez las nuevas pautas de PQT permitan mejorarlo. En tales situaciones, en las que no se ha indicado PQT de inducción en función del TNM_c inicial, pero tras la cirugía se comprueba un TNM_{qp} con N₂, la adición posterior de quimio y radioterapia puede ser una opción razonable hasta que se disponga de mejores evidencias.

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a los Dres. A. López Encuentra y G. Varela Simó por sus valiosos comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998; 34: 437-452.
- Mountain CF. Revisions in the "International System for Staging Lung Cancer". Chest 1997; 111: 1.710-1.717.
- Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la SEPAR. Reflections on the revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1998; 113. En prensa.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pre-treatment evaluation of non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320-332.
- American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 2.996-3.018.
- Mathisen DJ. Surgical therapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. Educational Book. Los Ángeles: ASCO, 16-19 de mayo de 1998; 290-293.
- Bunn PA, Kelly K. Systemic investigational therapies as adjuvants to surgery in patients with operable lung cancer. Semin Oncol 1997; 24 (Supl): 46-52.
- Splinter TAW. Paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant chemotherapy in operable (stage I and II) and locally advanced (stage IIIA-N₂) non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1996; 23 (Supl): 659-661.

9. Johnson DA. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17 (Supl): 103-110.
10. Ruckdeschel JC, Wagner H, Robinson LA. Locally advanced lung cancer: controversies in management. *Advances in oncology*. Los Angeles: ASCO, 1996; 12.
11. Pastorino U. Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996; 109 (Supl): 96-101.
12. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Hartrick H, Menker G et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622-634.
13. Rossell R, Gómez Codina J, Camps A, Maestre J, Padilla J, Cantó A et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
14. Roth JA, Fossella F, Komaki R. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy plus surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
15. Lynch ThJ. *Treatment of stage III non-small cell lung cancer*. Educational Book. Los Angeles: ASCO, 16-19 de mayo de 1998; 265-275.
16. Belani C, Ramanathan R. Combined modality treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Incorporation of novel chemotherapeutic agents. *Chest* 1998; 113 (Supl): 53-60.
17. Belani C. Paclitaxel/carboplatin/radiotherapy. US experience. Pan-European interactive forum. New perspectives on the management of lung cancer. Sitges (Barcelona), marzo de 1998.
18. Sause WT, Machtay M. *Treatment of non-small cell lung cancer: Radiation therapy*. En: Fishman AP, editor. *Pulmonary diseases and disorders* (3.ª ed.). Filadelfia: McGraw-Hill, 1998; 1.805-1.818.
19. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using up-dated data on Individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
20. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic L. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose carboplatin-etoposide for stage III non-small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1.065-1.070.
21. Choi NC. Management of stage III non-small cell lung cancer: progress in preoperative chemoradiotherapy. Educational Book. Los Angeles: ASCO, 16-19 de mayo de 1998; 276-289.
22. Ginsberg R, Cox J, Green M, Bulzebruck H, Grunewald D, Harper P et al. Staging classification committee. Consensus report. *Lung Cancer* 1997; 17 (Supl): 11-13.
23. Albain K, Rusch VW, Crowley JJ, Rice T, 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: 1.880-1.892.
24. Treat J. *Treatment of non-small cell lung cancer: chemotherapy*. En: Fishman AP, editor. *Pulmonary diseases and disorders* (3.ª ed.). Filadelfia: McGraw-Hill, 1998; 1.709-1.804.
25. Albain JJ, Crowley AT, Turrisi AT, Gándara DR, Farrar WB, Clark J et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus radiotherapy for pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: a southwest oncology group. Phase II study (S9019) (Denver: ASCO, May 17-20, 1997). *J Clin Oncol* 1997; 16: 446.
26. Holmes EC. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. *Chest* 1994; 106 (Supl): 293-296.
27. Lad T. The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (stage IIIA). *LCSG 791*. *Chest* 1994; 106 (Supl): 302-306.
28. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, Sawamura K, Mori T, Miyazawa N et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 703-708.
29. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1.048-1.054.